

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 88

**LEPTOSPIROSE HUMAINE :  
PATHOLOGIE DES EGOUTS, PENSER A LA DERATISATION**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Mohamed Anouar MOKHLIS**

*Né le 24 Février 1988 à Marrakech*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Leptospirose – Spirochète – Syndrome ictéro-hémorragique.

**JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. EL HAMZAOU**

Professeur de Microbiologie

**Mr. S. MRANI**

Professeur de Virologie

**Mr. Y. SEKHSOUKH**

Professeur de Microbiologie

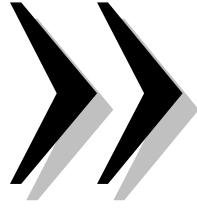
**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا  
ما علمتنا إنك أنت  
العليم الحكيم

ω





## UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### **DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK

*Secrétaire Général* : Mr. El Hassane AHALLAT

#### **1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

#### **PROFESSEURS :**

##### **Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

##### **Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

##### **Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

##### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

##### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie



Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-ptisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie



Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloïhab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*

Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique



Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila

Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disposition)



Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL



Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Anesthésier réanimation  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale



### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Moutassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almaahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-ENTÉROLOGIE  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS / PRs. HABILITES*

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines*





*Dédicaces*



*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*

*SA MAJESTE LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef suprême et chef d'état major général*

*des Forces Armées Royales.*

*Qu'Allah le glorifie et préserve son royaume*

*A*  
*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE*  
*HERITIER*  
*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Abdelaziz BENNANI*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect,*

*Notre profonde considération et sincère admiration*

*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*AHMED MOUDENE*

*Professeur De Traumatologie Orthopédie*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*DIMOU M'BAREK*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Directeur de l'HMIMV – Rabat*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Abdelkrim MAHMOUDI*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major  
Hassan ISMAILI*

*Professeur de traumatologie orthopédie  
Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.  
En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major  
HDA ABDELHAMID*

*Professeur de Cardiologie.  
Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.  
En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*

*A*

*Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel  
Abdelaziz BOUSNANE  
Commandant du groupement de formation et d'instruction.*

## *A MON PERE*

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*Que Dieu te bénisse et te prête bonne santé et longue vie.*



## *A MA TENDRE MÈRE*

*Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour, son écoute permanente et son soutien inconditionnel. merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de tes enfants, merci pour tes prières, ton soutien dans les moments difficiles, pour ton courage et patience.*

*Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protéger. Je te dédie cette thèse pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Que Dieu te bénisse et te prête bonne santé et longue vie.*



*A*

*Mes très chères sœurs Houda et Oumaima*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.*

*Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à toutes les deux beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste.*



*A tous les membres de la famille*

*MOKHLIS et BOUTARA*

*Petits et grands*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection  
la plus sincère, ma gratitude et mon grand attachement.*

*A tous mes très chers amis (es)*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



*A tous ceux qui me sont très chers  
et que j'ai omis de citer*

*A toutes les personnes malades et qui souffrent  
Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.*



*Remerciements*

*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur M. ZOUHDI*

*Professeur de Microbiologie*

*CHU-IBN SINA RABAT*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse*

*Madame S. EL HAMZAoui*

*Professeur de Microbiologie*

*Hôpital militaire d'instruction Mohammed V-RABAT*

*Vous nous avez guidés tout au long de l'élaboration du sujet de thèse avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines, rares, et professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.*

*Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse :*

*Monsieur S.MRANI*

*Professeur de Virologie*

*Hôpital militaire d'instruction Mohammed V-Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.*

*A Notre maître et juge de thèse*

*Madame S.TE.L.L.A.L*

*Professeur de biochimie*

*Hôpital militaire d'instruction Mohammed V-Rabat*

*Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.*

*Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles et humaines.*

*Veillez trouver ici cher maitre, le témoignage de notre reconnaissance  
et de nos sincères remerciements.*

*A Notre maître et juge de thèse :*

*Monsieur Y.SEKHSOKH*

*Professeur de microbiologie*

*Hôpital militaire d'instruction Mohammed V*

*Rabat*

*Nous sommes particulièrement heureux et honorés que vous avez bien accepté de juger notre thèse.*

*Nous avons été particulièrement touchés par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.*

*Permettez nous de vous exprimer notre profond respect et vive reconnaissance.*



# *Sommaire*

<b>I- Introduction</b> .....	1
<b>II- Historique</b> .....	4
<b>III- Epidémiologie</b> .....	8
A-Agent pathogène .....	9
1 - Taxonomie et classification .....	9
2- Caractères morphologiques .....	14
3- Composition chimique .....	17
4-Génome et biologie moléculaire .....	17
5-Physiologie et caractères métaboliques .....	18
B- Réservoir .....	19
C- Transmission .....	21
D- Réceptivité .....	23
E- Facteurs de risque .....	26
F- Aspect épidémiologique .....	28
<b>IV- Physiopathologie</b> .....	32
<b>V- Diagnostic de la leptospirose</b> .....	35
A- Diagnostic clinique .....	36
1 - Forme commune .....	37
2 - Formes cliniques .....	42
B-Diagnostic biologique .....	56

1-Eléments biologiques non spécifiques .....	56
2-Diagnostic biologique de certitude .....	57
2.1- Diagnostic bactériologique .....	57
2-2 Diagnostic sérologique .....	60
2-3- Diagnostic moléculaire (PCR) .....	61
C- Diagnostic différentiel .....	66
<b>VI- Modalités thérapeutiques et mesures préventives.....</b>	<b>67</b>
A-Traitement étiologique .....	68
1- Traitement antibiotique .....	68
2-Traitement immunologique .....	69
B-Traitement symptomatique .....	71
C- Surveillance .....	73
D-Mesures préventives .....	74
1- Mesures collectives .....	74
2- Mesures individuelles .....	75
<b>VII- Modalités évolutives.....</b>	<b>78</b>
<b>VIII- Conclusion.....</b>	<b>81</b>
<b>IX- Résumé.....</b>	<b>83</b>
<b>X- Bibliographie .....</b>	<b>87</b>



# *I- Introduction*

La leptospirose est une anthroponose bactérienne [1] de répartition mondiale [2], ubiquitaire, décrite pour la première fois au début des années 1880 puis par Weil en 1886 [3], elle est due à plusieurs sérogroupes de l'espèce *Leptospira interrogans* [4].

Elle affecte 10 millions personnes annuellement dont plus de 500 000 de cas sévères de leptospiroses [5].

Au Maroc son incidence reste difficile à apprécier, en raison de son polymorphisme clinique, et de l'absence d'études de séroprévalence.

L'homme peut être atteint, soit par contact direct avec des animaux infectés, soit de façon indirecte à partir de produits souillés par les urines d'animaux infectés. Tous les sérogroupes pathogènes pour les animaux peuvent l'être également pour l'homme. La gravité et les manifestations cliniques de la maladie dépendent de l'inoculum et de la virulence du séro groupe en cause, de la sensibilité de l'hôte et des organes atteints [4].

La leptospirose chez l'homme a une expression clinique extrêmement variable allant des formes fébriles pures méconnues, à l'atteinte multi-viscérale avec syndrome hémorragique parfois mortelle [2].

Le tropisme hépato-splénique (hépatonéphrite ou maladie de Weil) induit la forme classique = leptospirose ictéro-hémorragique. D'autres organes peuvent être touchés : poumon, muscle, cœur, SNC ou œil, classant la leptospirose parmi les maladies systémiques. Ainsi, un score diagnostique établi par l'OMS a été proposé pour tenir compte de l'extrême polymorphisme clinique de la maladie.

Ainsi, l'objectif de notre travail :

- Décrire la situation épidémiologique et démographique de la leptospirose humaine au Monde et au Maroc ;
- Maîtriser les modalités diagnostiques et thérapeutiques;
- Appliquer les mesures préventives pour faire face à cette maladie entre autre la lutte contre les Rongeurs.



## *II- Historique*

Sur le plan clinique, les premières individualisations de la maladie datent des années 1880. **Adolf Weil** en Allemagne et **Mathieu** en France complètent indépendamment la description du tableau clinique en entité pathologique en 1886.

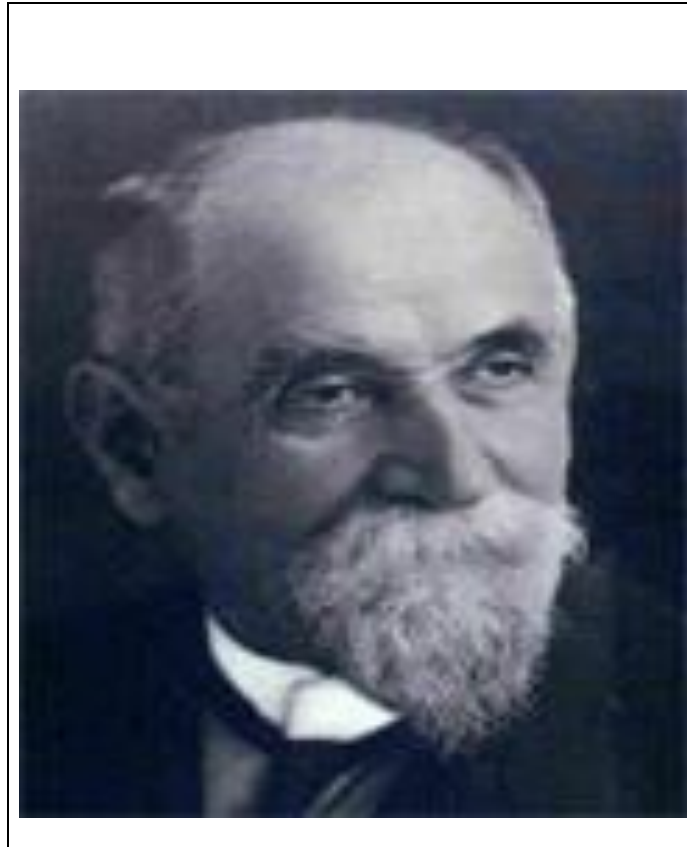
En 1907, **Stimson** observe des Spirochètes Interrogans dans les reins d'un patient décédé d'un ictère fébrile [6, 7,8].

En 1915 [9], deux auteurs japonais, **Inada et Ido** isolent Spirochaeta icterohaemorrhagiae et leurs anticorps spécifiques dans le sang de mineurs présentant un ictère infectieux et montrent le rôle du rat comme source d'infection humaine.

Ce sera ensuite la guerre de 1914-1918, dont les tranchées sont creusées dans ce foyer de leptospirose que sont les Ardennes, qui fera émerger cette spirochètose. Des allemands isolent tout d'abord en région parisienne la souche RGA qui sera longtemps la souche de référence du séro groupe ictéro-hémorragique et de l'espèce Interrogans [10]. **Stokes** fera de même sur le front britannique en Belgique, puis **Martin et Pettit** dont l'une des premières souches « *Verdun* » entre aujourd'hui encore dans la composition du vaccin fait en France [11,12]. En 1917, **Nuguchi** crée le terme Leptospira pour remplacer celui plus général de *Spirochaeta*. [6, 7,8].

En 1918, **Martin et Pettit** (figure 1) démontrent la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades et décrivent la réaction d'agglutination lyse restant la plus performante après avoir été rebaptisé « micro agglutination test », toujours méthode de référence pour le diagnostic sérologique de la maladie.

Enfin, au *Maroc*, la leptospirose a été évoquée pour la première fois par *Melnotte et Farjot* qui ont signalé 7 cas de *spirochaètes* ictéro-hémorragique à Fès en 1927, et c'est entre 1950 et 1962 que le maximum de travaux et de recherches sur la leptospirose ont été menés sous la direction du Docteur Blanc avec la participation de Mailloux et de Kolochine Erber [13].



***Fig1*** : Dr louis Martin, scientifique découvrant la réaction d'agglutination lyse pour le diagnostic sérologique de la leptospirose [14]



### *III- Epidémiologie*

## **A- Agent pathogène :**

### **1 - Taxonomie et classification :**

Les leptospires appartiennent à la famille des Leptospiraceae qui avec les Spirochetaceae forment l'ordre des Spirochaetales (Figure 2).

Cet ensemble, défini sur des critères morphologiques, se confond parfaitement avec le phylum des spirochètes défini par *Woese* d'après l'étude phylogénique des séquences des gènes rrs (ribosomal RNA gène 16 S). Cette morphologie caractéristique représentée par un corps bactérien de petit diamètre, mais long et fin, hélicoïdal et souple, a longtemps fait classer les spirochètes avec les trypanosomes découverts simultanément [15].

La taxonomie complexe du genre *Leptospira* est rendue hétérogène par la coexistence de deux classifications ayant chacune leur utilité, mais ne se recouvrant pas [7]:

- **Classification sérologique** [8], qui distingue sur des critères phénotypiques, deux espèces dans le genre *leptospira* ; *L.biflexa*, saprophyte, et *L.interrogans* pathogène. Au sein de chaque espèce plusieurs serovars sont identifiés sur des critères sérologiques définis par le test de microagglutination [6, 7, 8, 13, 16 - 20]. Plus de 250 serovars identifiés actuellement sont regroupés, en fonction de leur proximité antigénique, en sérogroupes dont 23 sont officiellement reconnus [7, 16]. Sur le plan pratique cette classification en serovars a un intérêt épidémiologique (hôte électif particulièrement) ; par exemple *L.hardjo* est observé chez les ovins et les bovins, *L.canicola* chez les chiens et *L.icterohaemorrhagiae* et *copenhageni* chez les rats [6,19].

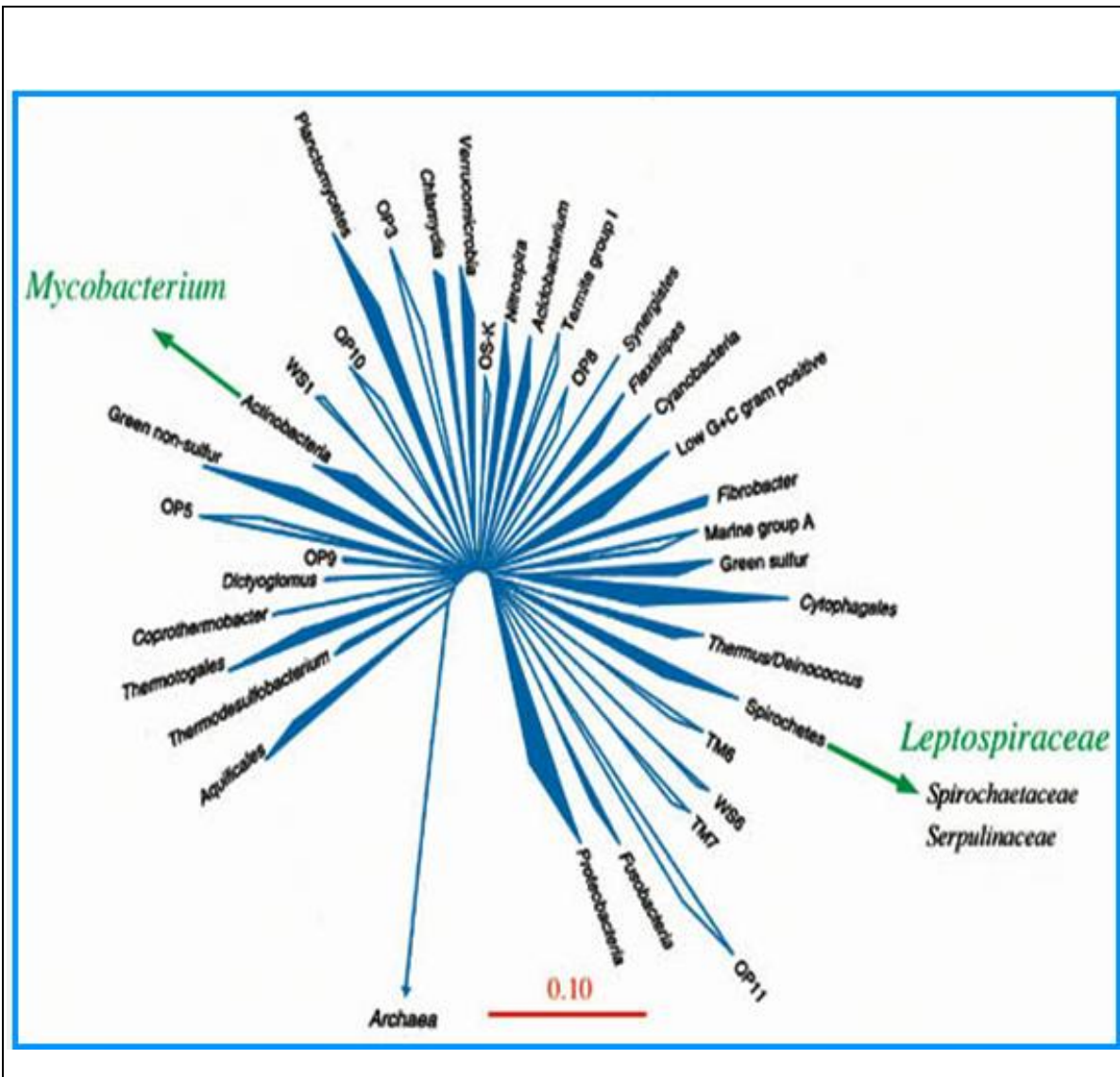
Cette taxonomie traditionnelle présente de nombreux inconvénients : l'identification en est coûteuse, lourde, lente et complexe, ce qui la réserve aux seuls laboratoires de référence, qui bien souvent exigent plusieurs mois pour parvenir à affirmer le sérovar. Elle reste cependant très utilisée car elle est étroitement liée à la méthode sérologique qui, actuellement encore, permet le plus le diagnostic.

• **Classification génotypique** [8] : basée sur l'étude des séquences d'ADN [6, 7, 8, 21, 17-20], définit douze nouvelles espèces divisées en trois groupes bien différenciés de leptospires :

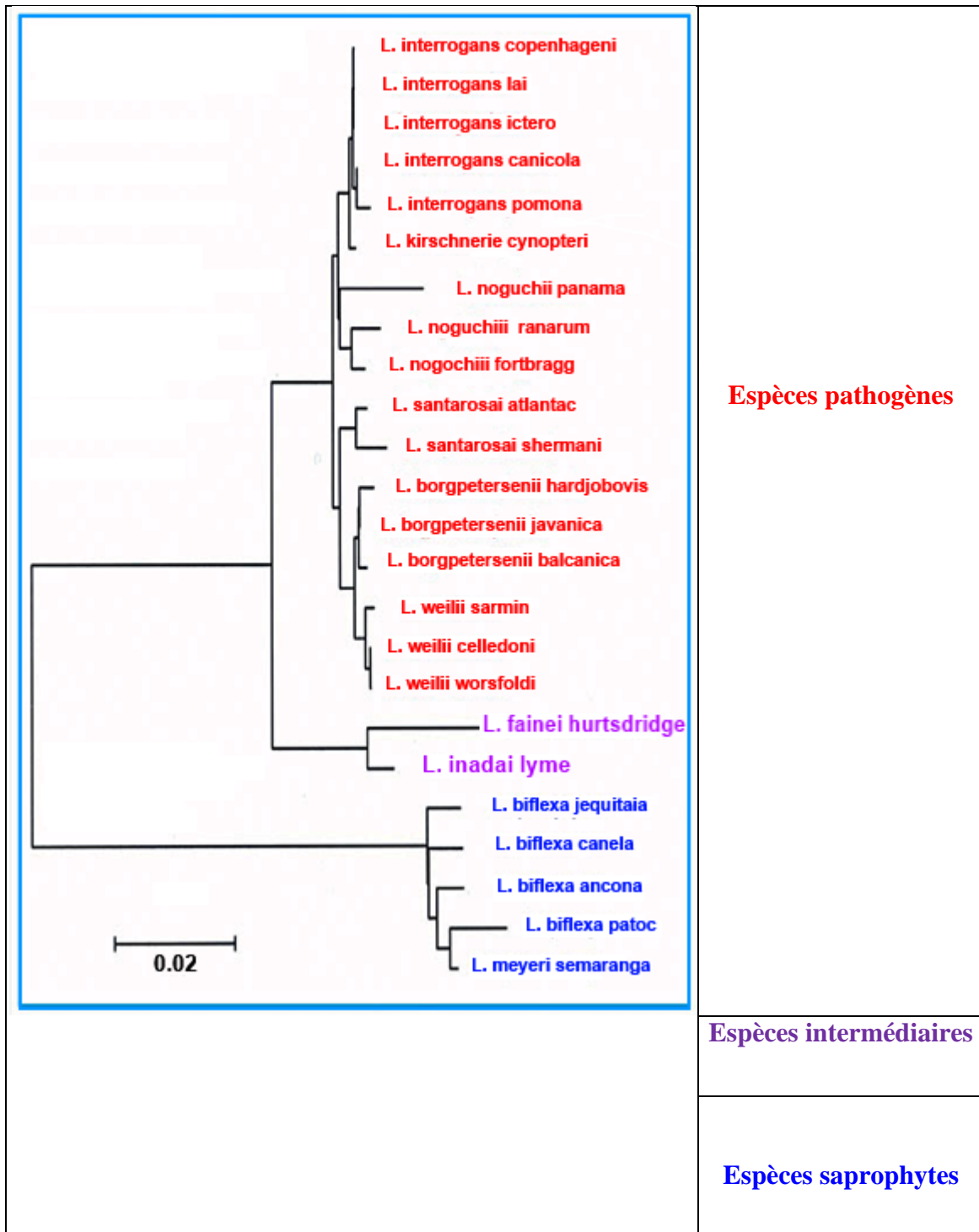
- Les leptospires saprophytes représentés par trois espèces : *L.biflexia*, *L.meyeri* et *L.wol*
- Les leptospires pathogènes et
- Un groupe de leptospires intermédiaires composé de deux espèces : *L.inadai* et *L.fainei* [7] (figure 3).

Cette taxonomie moderne, scientifique, établie suivant les normes unanimement reconnues en bactériologie s'est difficilement imposée chez les leptospirologues. Elle a pourtant, également, comme supports les sérovats, dont près de 300 ont été regroupés dans les espèces pathogènes ou « intermédiaires » [22]. Elle a également l'avantage d'être corrélée avec les moyens modernes et performants de diagnostic tel l'amplification génique [23]. Enfin, elle a permis de donner un support moléculaire au concept de sérovar. Désormais, les sérovats peuvent être identifiés rapidement et à moindre coût par des méthodes objectives permettant reproductibilité et comparaison interlaboratoires, et détectant les hétérogénéités dans les collections [24, 25, 26, 27]. Enfin, il est possible à tout

laboratoire de les pratiquer, car les réactifs sont commercialisés et la nécessité de posséder une collection complète de sérovars est remplacée par la comparaison à des bases de données [28]. Ces méthodes génomiques permettent d'identifier, selon les cas, espèces, sérovars ou une approche des deux [24, 26, 27]. Seul le sérogroupe ne trouve pas sa place dans cette taxonomie : des sérovars appartenant au même sérogroupe sont dispersés au sein de plusieurs espèces, et une même espèce peut comporter de nombreux sérogroupe.



**Fig2** : Arbre phylogénétique basée sur l'ARN 16S [29]



**Fig3** : Arbre phylogénétique obtenue à partir des séquences du gène rrs (méthode « Neighbour-joining »), en rouge, les espèces pathogènes, en bleu, les espèces aquicoles non pathogènes et en violet, les espèces intermédiaires.[29]

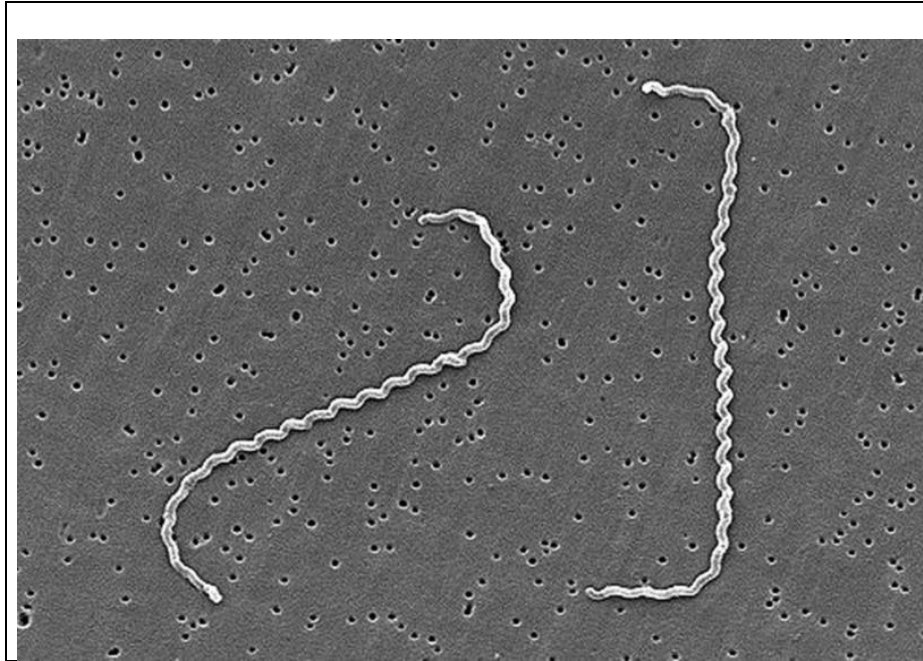
## **2- Caractères morphologiques :[6, 7, 8, 13, 16, 21]**

Comme tous les spirochètes, les leptospires ont une morphologie hélicoïdale, un corps bactérien souple et des flagelles internes et non libres dans le milieu extérieur (Figure 4). Cela leur donne une mobilité caractéristique considérée comme adaptée aux environnements visqueux.

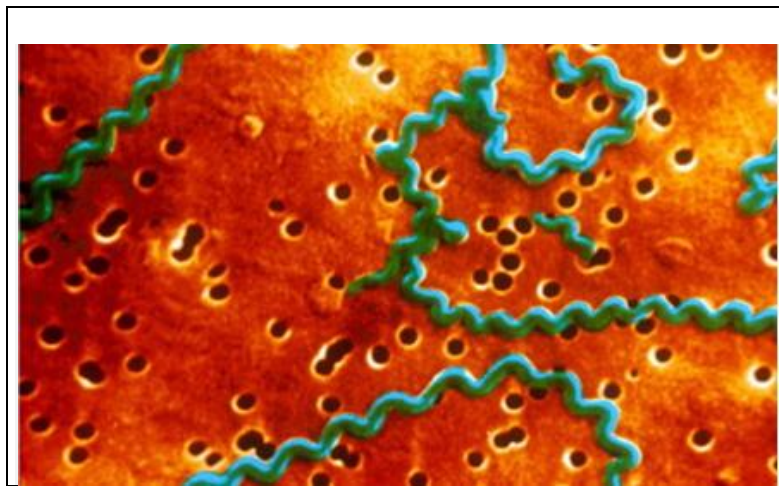
Les leptospires se distinguent des autres spirochètes par un seul endoflagelle par extrémité, des spires nombreuses et serrées et un corps fin (0,1  $\mu$ ) et allongé (10  $\mu$ ). Ils sont capables de passer au travers de filtres 0,45 et même 0,22  $\mu$  ce qui peut être mis à profit pour décontaminer une souche.

Leur taille est insuffisante pour qu'ils soient observables au microscope usuel, ils sont examinés au contraste de phase ou mieux au fond noir. Ils possèdent une membrane cytoplasmique étroitement associée au peptidoglycane séparés par l'espace périplasmique de la membrane externe.

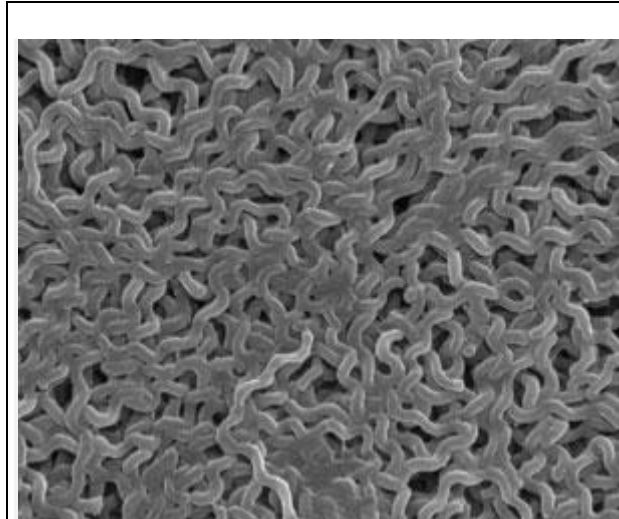
Au niveau de la membrane externe se trouve le lipopolysaccharide (LPS) responsable de la diversité antigénique de surface (sérovars) mais ne possédant pas les caractéristiques endotoxiques habituelles chez les Gram négatifs. Les leptospires ne sont pas colorables par le Gram et on utilise pour les mettre en évidence dans les tissus soit des techniques d'imprégnation argentique [30], soit des techniques immunologiques à l'aide d'anticorps polyclonaux.



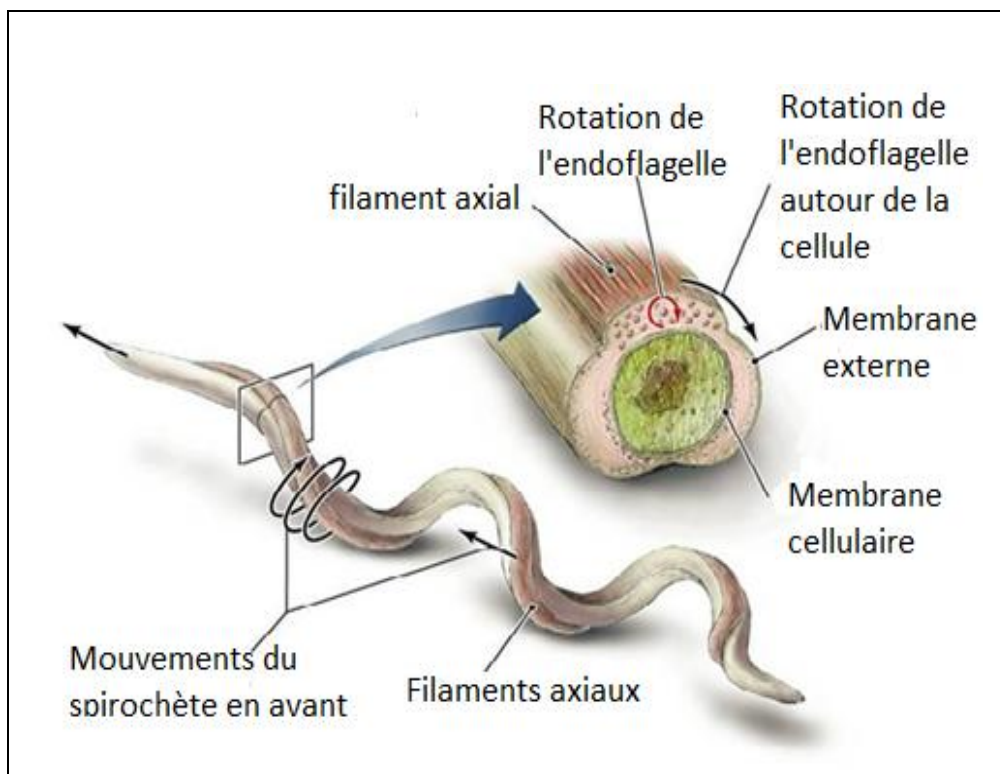
**Fig 4-1** : Morphologie des leptospires en microscopie électronique à balayage [31]



**Fig 4-2** : Aspect microscopique des leptospires montrant leur morphologie hélicoïdale en microscope électronique à balayage [32]



**Fig4-3** : Biofilms de leptospires par microscopie électronique [70]



**Fig 4-4** : schéma montrant la morphologie interne des spirochètes [71]

### **3- Composition chimique :**

La membrane externe, fragile, est constituée de protéines, de lipides et du lipopolysaccharide (LPS), non toxique. Certaines protéines immunisantes de la membrane ont été récemment caractérisées [33]. Sous l'espace périplasmique se trouve la paroi (en réalité souple) formée du peptidoglycane, comportant de l'acide muramique et du diaminopimélate comme acide aminé [34]. Les deux flagelles insérés dans le peptidoglycane comportent une partie axiale, une gaine et les éléments de l'insertion. Un gène *flaB* a été cloné, il code une protéine de 32 kDa formant le centre du flagelle, un gène *flaA* code la « gaine » [35].

Les protéines de leptospires sont observées mais peu ont été localisées ou même identifiées. Récemment, cependant, plusieurs ont été décrites et étudiées : une protéine de choc thermique de 64Kda homologue de *GRoEL*[36]. De même, *Dnak*, protéine de 72Kda, a été identifiée. L'endoflagelle comporte plusieurs protéines de 34 à 36 Kda, formant le core de la gaine, ainsi que d'autres pièces [37].

Les lipides sont importants en quantité (15–25 %) et parfois de nature inhabituelle, mais leur composition reflète en partie celle du milieu de culture. La présence de lipoprotéines est notable. Les polysaccharides sont des constituants essentiels jouant probablement un rôle important dans l'immunité (LPS) et la virulence (peptidoglycane).

### **4-Génome et biologie moléculaire :**

Les leptospires, étudiés notamment par électrophorèse en champ pulsé, comportent deux chromosomes circulaires, l'un de 4300 kb et l'autre de 350 kb mais pas de plasmides [38]. Les gènes ribosomiaux non seulement ne sont pas

organisés en opérons, mais sont en nombre non équilibrés et différents selon les sérovars (deux 23S, deux 16S et un 5S chez *copenhageni* / un 23S, deux 16S et un 5S chez *lai*) [39].

En outre, il a été montré que des transpositions, insertions, inversions et délétions caractérisaient les différences intersérovars [40]. Un certain nombre de gènes, de fragments de gènes, ou de loci ont été séquencés chez plusieurs souches ou sérovars et montrent un intérêt taxonomique, comme les gènes *rrs* [41].

## **5-Physiologie et caractères métaboliques :**

### **5.1 - Culture et métabolisme : [7, 8, 13]**

Les leptospires sont des bactéries aérobies strictes, avec une température optimale de croissance de 28 à 30°C.

Les leptospires doivent être maintenus à l'obscurité. Ce sont des germes aux besoins nutritionnels simples mais inhabituels (glucides non nécessaires) et dont la culture est lente (temps de génération de 10-12h) et délicate. Les premiers milieux utilisés (Fletcher, Korthoff, Cox ou Stuart) contiennent du sérum de lapin. Actuellement, on utilise le milieu EMJH (Ellinghausen-McCullough modifié par Johnson et Harris) qui contient comme source de carbone des acides gras à longue chaîne apportés sous la forme de tweens et des ions ammoniums comme source d'azote.

Ces bactéries produisent catalase et oxydase, et se développent dans des milieux enrichis avec des vitamines (les vitamines B2 et B12 sont des facteurs de croissance).

A l'isolement, la culture est très lente, allant parfois jusqu'à 2 mois. Par contre après plusieurs subcultures, une croissance correcte s'obtient en 8-10 jours.

### **5.2 - Resistance aux agents chimiques et physiques :**

Les leptospires ne résistent ni à la sécheresse, ni à l'hypertonie. S'il existe des leptospires halophiles, les pathogènes sont cultivés en présence de NaCl au 1/10e des teneurs physiologiques habituelles. Les pathogènes sont tués par 10 mg/L de sulfate de cuivre (CuSO<sub>4</sub>). À part le fer, nécessaire à leur croissance, la plupart des métaux lourds leur sont toxiques. On conserve les leptospires congelés, préférentiellement à -70 °C (-20 °C pour les pièces histologiques). En culture, ils sont tués au dessus de 41-42 °C et aussi par des pH inférieurs à 6,8. En revanche, ils supportent une alcalinisation jusqu'à 7,8. Ils sont tués par la plupart des antibiotiques, détergents ou désinfectants.

### **B- Réservoir :**

Le réservoir des leptospires pathogènes est essentiellement animal, mais se prolonge dans l'environnement. Il peut s'agir d'animaux infectés, malades ou non tels les porteurs chroniques, ou de leurs cadavres ou dépouilles où la survie est cependant limitée dans le temps. Les animaux infectés excrètent par leurs urines de grandes quantités de leptospires pendant des années, contaminant ainsi le milieu extérieur [6, 7, 8].

Le réservoir animal est très diversifié [42]. Il s'agit principalement de rongeurs (rats, souris, campagnols et ragondins), d'insectivores (hérissons, musaraignes), de renards, chiens, chauves-souris, cerfs, lièvres, bétail tel que les chevaux, bovins, porcs, chèvres, mais aussi de grenouilles et de poissons [4, 6, 7, 13]. Le contact avec ces animaux est connu comme facteur de risque [4].

Par ailleurs, plusieurs animaux ont été décrits comme vecteur de la leptospirose dans différents pays, témoignant de la richesse du réservoir de cette maladie (tableau I).

**Tableau 1** : Animaux vecteurs de la leptospirose dans le monde [43]

<b>Pays / Territoire</b>	<b>Animaux porteurs</b>
<b>Argentine</b>	Rats, porcs, chiens
<b>Australie</b>	Bovins, rats, souris, porcs, rongeurs indigènes, cochons sauvages, marsupiaux, moutons
<b>Barbade</b>	Chiens, rats, souris
<b>Belgique</b>	Rats, porcs, bovins, chevaux, chiens
<b>Bénin</b>	Rats, porcs, souris, bovins, renards
<b>Brésil</b>	Rongeurs, chiens, porcs, souris
<b>Bulgarie</b>	Porcs, rats, bovins
<b>Canada</b>	Bovins, chiens, porcs, mouffettes, souris
<b>Chine</b>	Souris, porcs, rats, buffles, chiens, bovins
<b>Costa Rica</b>	Rats, porcs, chèvres, bovins
<b>France</b>	Rats, souris, buffles, porcs, chiens, chevaux, bovins , chevaux, moutons
<b>Allemagne</b>	porcs, chiens
<b>Grèce</b>	Chiens
<b>Hongrie</b>	Rats, rongeurs, souris, porcs
<b>Inde</b>	Rats, bovins, rongeurs, rats géants, porcs chiens
<b>Iran</b>	Bovins, buffles, moutons, rats, chameaux
<b>Irlande</b>	Chiens
<b>Italie</b>	Souris, rats, bovins, porcs, sangliers, chiens
<b>Japon</b>	Rats, souris, porcs, chiens, chèvres
<b>Malaisie</b>	Rats, bovins, buffles, porcs
<b>Pays-Bas</b>	Rats, souris, bovins, musaraignes, chiens, renards,
<b>Nouvelle-Calédonie</b>	Rongeurs, bovins, chevaux, porcs
<b>Nouvelle-Zélande</b>	Bovins, porcs, chiens, moutons, opossums, rats
<b>Nigéria</b>	Bovins, rongeurs, porcs
<b>Portugal</b>	Chiens, porcs, rongeurs, bovins
<b>République de Corée</b>	Rongeurs
<b>Roumanie</b>	Rats, souris, porcs, chevaux, ânes
<b>Russie</b>	Bovins, porcs, chiens, rats, rongeurs
<b>Seychelles</b>	Rats, chiens, ratons laveurs, cerfs
<b>Slovaquie</b>	Porcs, souris, rongeurs, rats
<b>Suriname</b>	Rats, chiens, porcs, bovins
<b>Suisse</b>	Rats, porcs, lapins
<b>Thaïlande</b>	Rats, chiens
<b>Turquie</b>	Bovins, moutons, chiens, chèvres
<b>Royaume-Uni</b>	Bovins, rats
<b>Etats Unis d'Amérique</b>	Bovins, porcs, ratons ,laveurs, chiens, rats
<b>Viet Nam</b>	Porcs, chiens, rats, bovins
<b>Zimbabwe</b>	Bovins

## **C- Transmission :**

En zone tempérée, la transmission est maximale en été et en automne alors qu'en zone intertropicale, celle-ci est quasi continue.

Les animaux infectés disséminent les leptospires dans l'environnement par voie urinaire, exposant ainsi tout animal sensible à la maladie, à une contamination [6, 13].

L'homme s'infecte soit par voie directe (morsure d'un rat ou contact direct avec les urines des rongeurs) mais surtout [2], par voie indirecte (figure 5) dans un environnement souillé par les urines d'un animal infecté [8] : L'eau, et les surfaces contaminées par les urines des animaux porteurs ; la bactérie étant résistante dans les milieux naturels, notamment humides et dont le pH est neutre ou légèrement alcalin [44].

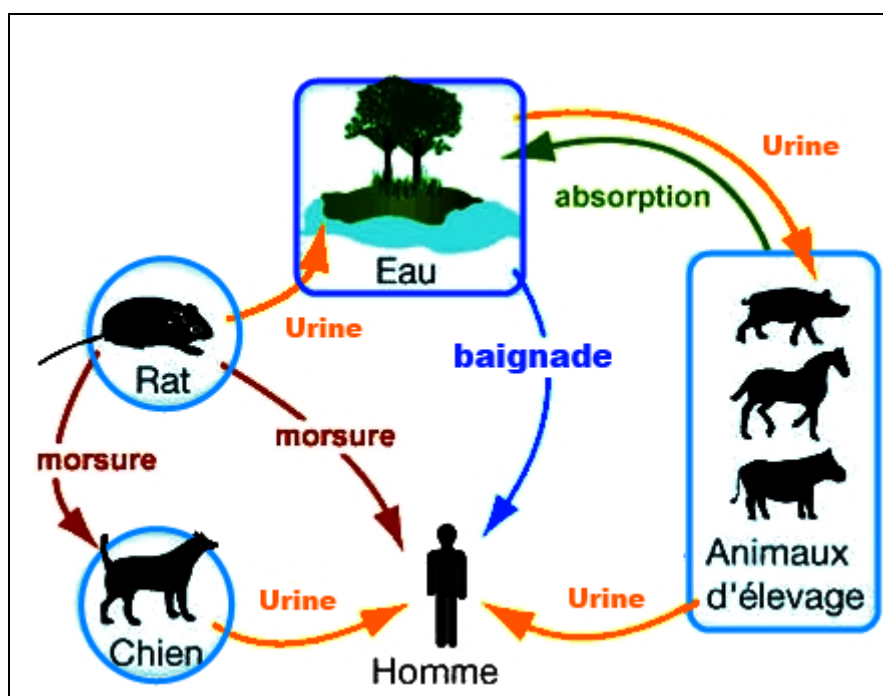
Ainsi, le taux de survie des leptospires varie d'un milieu à l'autre (Tableau II).

Les leptospires pénètrent dans l'organisme humain par les muqueuses intactes telles la conjonctive, la muqueuse nasopharyngée, ou les poumons, en cas d'inhalation d'eau, et à la faveur de plaies ou d'excoriations même minimes de la peau [7] (peau saine macérée ou ramollie par l'eau) [44].

Chez les animaux, les mêmes voies de contaminations sont fonctionnelles mais peut s'y ajouter, chez le bétail et notamment les porcs, une transmission vénérienne ou congénitale. La transmission interhumaine est exceptionnelle, que ce soit par voie urinaire, sexuelle ou via l'allaitement ou transplacentaire [7].

**Tableau II** : durée de vie des leptospires dans différents milieux de l'environnement [44]

Eau de robinet, pH 5	2 jours
Eau de robinet, pH 7	28 jours
Eau de mer	18 à 24 heures
Ordures	10 jours
Sol mouillé	35 jours
Sol saturé d'urines	06 mois



**Fig 5** : schéma montrant les modes de contamination humaine par la leptospirose [45]

## **D- Réceptivité :**

Comme toute maladie bactérienne, la leptospirose n'offre pas d'immunité robuste. Ainsi, tout individu, qu'il soit jeune ou adulte peut être affecté par la leptospirose (tableau III) [20]. Ceci est plutôt lié aux activités de loisir au contact de l'eau ou à la lisière des bois ou lié à certaines professions masculines telles que les agriculteurs et les égoutiers (tableau IV).

Mais, plusieurs études ont montré des taux de prévalences identiques chez les hommes et les femmes [46, 47]. Une des explications évoquées serait que les hommes et les femmes sont également exposés mais que les hommes développeraient une forme clinique de la maladie, alors que les femmes développeraient une forme asymptomatique [7, 16].

***Tableau III*** : répartition des cas de leptospirose en fonction de l'âge [20].

<b>Auteurs</b>	<b>Âges moyens et extrêmes</b>
A. Nardone et al. (3, 2000)	42 ans (9 - 75)
Z.Mazzar, et coll. (35, 2001)	37.5 ans (20 - 72)
Houpikian et al. (6, 2002)	46ans (10 - 87)
Panaphut et al. (36, 2002)	38 ans
P.D. Brown et al. (21, 2003)	48.5 ans (21 et 76)
D. Laurent et al. (38, 2003)	41 ans (17 - 69 ans)
A. Borel et al. (47, 2004)	59 ans.
F. Agésilas et al. (28, 2005)	14 ans (9 - 17)
M.L.Vieira et al. (39, 2006)	49.5 ans (25 - 74)
Lampros Raptis et al. (41, 2006)	46.2 ans (28 - 76)
Yanagihara et al. (43, 2007)	45 ans (20 et 70)
Y. Sekkach (48, 2007)	44 ans
Berlioz et al. (44,2007)	27ans (7 - 45)

**Tableau IV** : répartition des cas de leptospirose selon le sexe dans la littérature [47]

Auteurs	Nombres totales des cas de leptospirose	Sexe masculin	
		Nombre de cas	Pourcentage
	97	90	93
A. Nardone et al. (3, 2000)	32	23	72
Z.Mazzar et coll. (35, 2001)	121	114	94.2
Panaphut et al. (36,2002)	758	697	92
Katz et al. (37, 2002)	101	91	90
U. SARKAR et al. (16, 2002)	11	11	100
D. Laurent et al. (38, 2003)	16	14	87.5
F. Agésilas et al. (28, 2005)	1024	686	67
M.L. Vieira et al. (39, 2005)	1060	795	75
A. Fairuz et al. (40,2005)			
Lampros Raptis et al. (41, 2006).	22	17	77.2
Berlitz-Arthaud et al. (42, 2007).	239	168	70.3
Yanagihara et al. (43, 2007)	20	16	80
Berlitz et al. (44,2007)	69	58	84

## **E – Facteurs de risque :**

Deux types d'exposition sont définis : l'exposition professionnelle et l'exposition au cours d'activités de loisirs. Le risque professionnel concerne en particulier les éleveurs et agriculteurs, les égoutiers, les mineurs, le personnel des abattoirs et les vétérinaires. Ceci est confirmé par plusieurs auteurs :

- Selon *Sharma et al.* [47], La séroprévalence de la maladie était particulièrement augmentée parmi les agriculteurs (62%) suivis des égoutiers (39.4%), les dresseurs d'animaux (37.5%), les forestiers (27.3%) et les bouchers (30%).
- *Panaphut et al.* [48] rapporte que 77.4% des patients étaient des agriculteurs des rizières où un contact prolongé avec l'eau est inévitable.
- *E.Taseva et al.* [49] décrit que 48.84% des patients avaient une contamination professionnelle, 30.24% étaient contaminés pendant des activités de loisir.
- *Thornley et al.* [50] a montré que la leptospirose est particulièrement bien connue en Australie et en Nouvelle-Zélande comme maladie professionnelle affectant principalement les fermiers et les employés d'abattoir.
- *Yanagihara et al.* [51] précise que, 72.1% des cas étaient des sujets professionnellement exposés, il s'agissait, entre autres, de maçons, d'éboueurs, d'agriculteurs ou de poissonniers. Près de 80% des ces malades, rapportaient un contact antérieur avec une eau suspecte comme les eaux usées ou l'eau d'inondation.

- La série *d'Agésilas et al.* [52] rapporte qu'un contact avec des eaux contaminées a été retrouvé dans 68 % des cas.
- *M.L.Vieira et al.* [53] a étudié 880 patients, soit 86% des cas, avaient une relation significative avec certaines activités professionnelles, ainsi que le contact avec des rongeurs et des animaux domestiques.
- La série de *Swapna et al.* [54] a montré que la prévalence la plus importante de la maladie a été observée chez des professionnels de santé (56.2%), poissonniers (52.8%), maçons (40%), agriculteurs (30%), égoutiers (28.2%), vétérinaires (13.3%), et personnel de laboratoire (3.3%).
- En France, la leptospirose est incluse dans le tableau des maladies professionnelles indemnisables par la sécurité sociale [44]
- Pour *D. Laurent et al.* [55], C'est aujourd'hui plutôt une maladie des loisirs aquatiques puisque dans 63% des cas de leurs série, la contamination a eu lieu pendant la pratique de loisirs (chasse, pêche ou baignade). La contamination était présumée professionnelle chez trois malades (27% des cas) (Un mineur de sel et deux agriculteurs, tous en activité).
- Dans la série de *A. Borel et al.* [56], sur 22 cas recensés au Finistère (département situé en Bretagne en France), la contamination était majoritairement liée aux activités de loisir (n=20).

## **F- Aspect épidémiologique :**

La leptospirose est ubiquitaire et semble être la zoonose la plus répandue dans le monde. C'est une maladie des régions chaudes et humides. Elle est donc d'endémicité élevée dans toutes les zones tropicales [7, 8, 16, 18, 40, 57].

Elle sévit sur tous les continents soit de façon endémique, soit sous forme de cas groupés en anadémies.

Selon la société internationale de la leptospirose (ILS), l'incidence de cette maladie varie entre 0.1 à 1.0 pour 100 000 habitants dans les climats tempérés et de 10 à 100 pour 100 000 habitants dans les climats humides [6, 58]. En effet, 80% des individus dans les régions tropicales sont estimés avoir des taux positifs de séroconversion indiquant ainsi une infection actuelle ou passée [20]. Des données concernant plusieurs pays ont été colligées en 1999 [43] par l'ILS (International Leptospirosis Society) en collaboration avec l'OMS. Il en découle que deux larges zones endémiques pour la leptospirose sont reconnues : la première étant l'Amérique latine et caribéenne, et la seconde incluant la plupart des pays et des îles de l'océan Indien et Pacifique.

En Europe cette maladie est rare, rapportée majoritairement par l'Europe de l'Est et les pays méditerranéens, [59] ayant presque disparue dans certains pays de l'Europe occidentale, tels qu'en Belgique, Pays Bas, Allemagne et en Suisse. Dans d'autres pays tels que le Royaume-Uni, le Portugal et l'Espagne, la leptospirose est encore déclarée dans des rapports nationaux de santé publique [57]. Le « tableau V » récapitule les données les plus récentes [60] concernant l'incidence de la leptospirose humaine dans certains pays notamment les 28 pays ayant la plus haute incidence dans le monde.

Ainsi, affectant 10 millions de personnes environ par an [61], l'incidence de la leptospirose est maximale en Asie, en particuliers du sud-est riche en rizières où elle peut atteindre 3 % par an, elle est élevée dans le Pacifique, l'Australie, l'Océan Indien (sauf Madagascar), l'Amérique Centrale et du Sud.

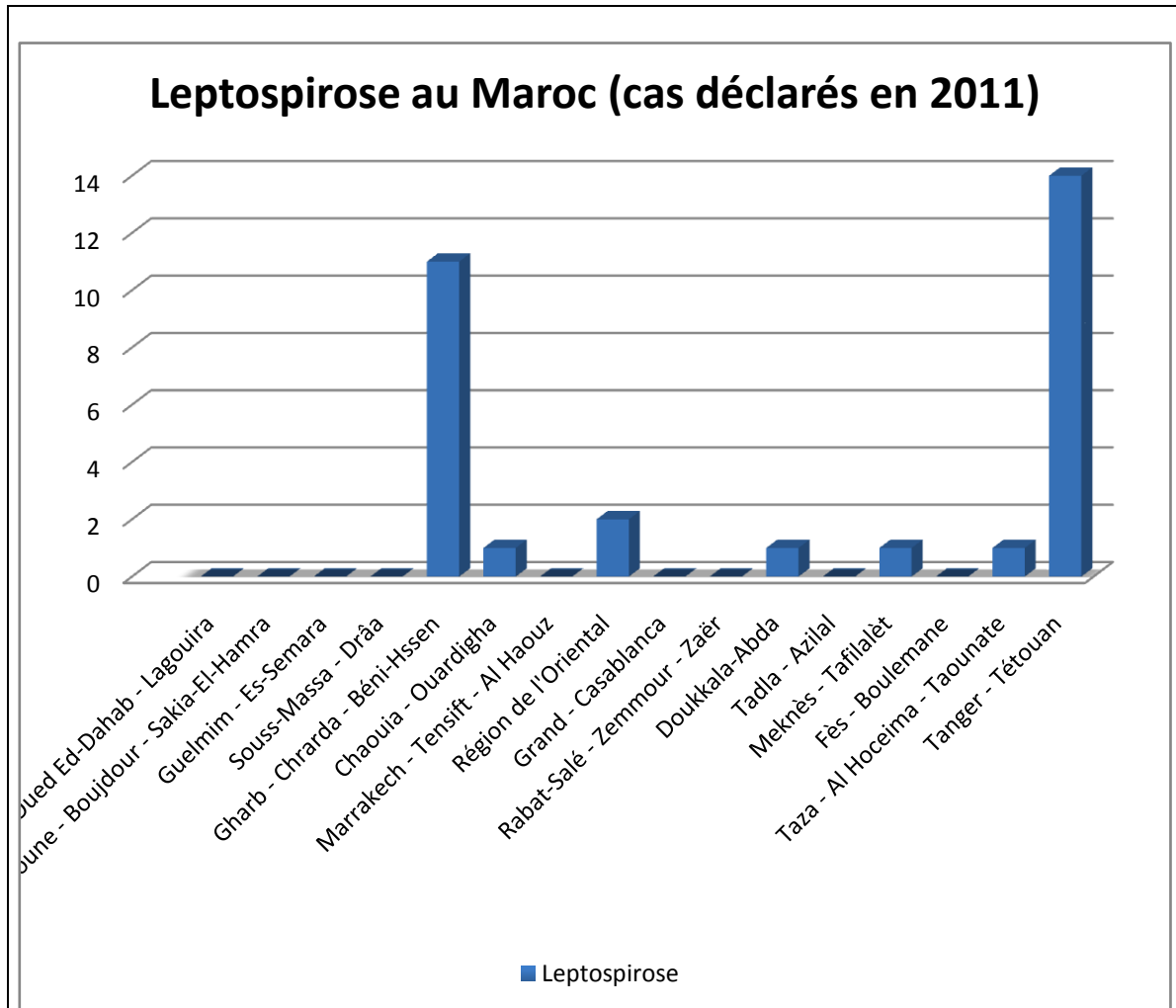
En Afrique, son incidence reste mal connue. En Europe, elle est modeste et semble se réduire, sauf en France où environ 300 personnes sont atteints chaque année [42] et elle est rare aux États-Unis. [7, 60]

Par ailleurs, l'incidence et la prévalence réelle de la leptospirose **au Maroc** sont difficiles à évaluer en l'absence d'étude de séroprévalence à l'échelle nationale, d'une part, et du fait de l'existence de formes cliniques frustes ou atypiques souvent non diagnostiquées. D'autres part, hormis ces contraintes, plusieurs cas de leptospirose humaine se déclarent annuellement à la direction de l'épidémiologie du ministère de la santé ; en 2011, les cas déclarés au niveau national viennent surtout de la région de Tanger Tetouan (14 cas) suivi de la région Gharb chrarda –benni –Hssen (11cas) (Histogramme 1)

**Tableau V** : pays de haute incidence de leptospirose dans le monde [60]

Pays ayant la plus haute incidence			Pays probablement endémiques sans données disponibles	Autres pays	
Rang	Pays	Incidence annuelle par million habitant		Pays	Incidence annuelle par million habitant
1	Seychelles	432.1		Belarus	3.4
2	Trinidad et Tobago	120.4	Inde	Bulgarie	3.7
3	Barbade	100.3	Malaisie	Chilie	1.6
4	Jamaica	78	Bangladesh	Colombie	1.6
5	Costa Rica	67.2	Vietnam	Repu. Czech	1.8
6	Sri lanka	54	Paos	France	3.9
7	Thailand	48.9	Nepal	Allemagne	0.7
8	El Salvador	35.8	Cambodge	Grèce	3
9	Nlle zelande	26	Indonésie	Honduras	3.1
10	Uruguay	25	Myanmar	Hongrie	3.1
11	Cuba	24.7	Chine	Irlande	2.2
12	Nicaragua	23.3	Iran	Italie	0.7
13	Croatie	17.3	Suriname	Lituanie	2.2
14	Russie	17.2	Haiti	Mexique	1
15	Ukraine	15.3	Pérou	Pays bas	1.9
16	République dominicaine	13.8		Panama	1.3
17	Brésil	12.8		Paraguay	1.9
18	Equateur	11.6		Serbie et Monténégro	1.5
19	Argentine	9.5		Singapore	2
20	Roumanie	9.5		Crée de sud	2.8
21	Australie	0.9		Espagne	0.3
22	Portugal	6.8		Uk	0.6
23	Danemark	6		USA	0.1
24	Lettonie	5.6		Venezuela	3.8
25	Slovénie	4.6			
26	Philippine	4.8			
27	Slovaquie	4.4			
28	Taiwan	4.1			

**Histogramme 1** : Cas de leptospirose humaine déclarés en 2011 au Maroc [62]





# *IV- Physiopathologie*

La voie de pénétration des leptospires dans l'organisme hôte est constituée soit par les muqueuses soit par des effractions cutanées. Ceci suppose des mécanismes de chimiotaxie, d'adhésion et des passages transmembranaires.

Les leptospires peuvent traverser la peau saine, et leur mobilité contribue à leur diffusion dans l'organisme hôte. Il n'y a pas d'afflux de cellules inflammatoires au point d'entrée. Leur multiplication s'effectue dans le sang et dans les organes cibles, avec un temps de génération de 8 heures environ. La réponse immunitaire humorale est détectée dès le huitième jour chez l'homme. Ces anticorps sont opsonisants et mettent en jeu la phagocytose par les macrophages et les polynucléaires [63]. Les leptospires non virulents peuvent être lysés par le système anticorps/complément, les virulents pouvant y échapper [7].

L'induction d'une apoptose des macrophages a été démontrée in vitro. Le foie semble jouer un rôle fondamental dans la phase initiale de la maladie puisque, in vivo, les leptospires y induisent une apoptose des hépatocytes à même de favoriser leur multiplication [63]. La colonisation des autres organes cibles (cœur, reins et méninges) semble s'effectuer [64] via un second passage dans la circulation générale. Enfin, des capacités invasives des leptospires pour les cellules eucaryotes, via l'endocytose médiée par récepteur, ont été montrées in vitro [63].

Par ailleurs, un certain nombre de facteurs de virulence putatifs ont été identifiés ; On peut citer de nombreuses hémolysines, aussi bien des hémolysines vraies que des phospholipases et sphingomyélinases, des protéases comme les collagénases, les métalloprotéases et les thermolysines ainsi que de très nombreuses lipoprotéines, des exopolysaccharides et une hémagglutinine.

Plusieurs explications sont avancées dans les revues de la littérature pour comprendre les mécanismes physiopathologiques et la gravité de certains tableaux [65]. La taille de l'inoculum et la susceptibilité génétique de l'hôte constituent deux déterminants reliés au risque de contracter la leptospirose, mais ne semblent pas liés au risque de développer une forme grave [66]. Actuellement, la gravité de la leptospirose est essentiellement attribuée au développement d'une réaction virulente entre le spirochète et l'hôte. Une réaction humorale intense, matérialisée par la production de TNF $\alpha$  et d'interleukine, est générée, dont la particularité est la possibilité d'une réaction auto-immune variable (autoanticorps anticardioline, anticorps antiplaquettes, anticorps anticytoplasme des neutrophiles) [67]. Une vascularite spécifique se développe, particulièrement au niveau rénal, hépatique et pulmonaire [68]. Une relation proportionnelle a été mise en évidence entre l'intensité des lésions tissulaires et la production d'anticorps, dans des travaux expérimentaux [68], comme chez l'homme [65]; et entre l'intensité de la réponse immunologique et les dysfonctions d'organes [69]. Ainsi, pour *Abdulkader et al* [69], au cours de la leptospirose, « plus cette réponse est intense et précoce, plus la maladie est grave ».



*V- Diagnostic  
de la leptospirose*

## **A- Diagnostic clinique :**

La présentation clinique de la leptospirose humaine est extrêmement polymorphe. S'il n'existe actuellement aucun syndrome spécifique de sérovar, certains profils épidémio-cliniques particuliers ont pu être localement rattachés à un sérogroupe préférentiel.

Les formes fréquentes sont bénignes, anictériques, évoluent classiquement en deux temps :

- Une phase initiale, septicémique, de 3 à 7 jours, suivie, après une brève rémission de 1 à 3 jours d'une phase d'état qui dure 4 à 30 jours. La phase septicémique se manifeste par un syndrome infectieux isolé, d'intensité variable.
- La phase d'état associe aux manifestations systémiques une pléiocytose du liquide céphalorachidien retrouvée dans 50 à 90 % des cas, mais qui passe parfois inaperçue.

Dans les formes sévères, qui sont moins fréquentes, l'évolution biphasique est moins marquée, mais les signes généraux s'accompagnent, après 3 à 7 jours, d'atteintes viscérales diverses, qui peuvent être associées et qui conditionnent le pronostic [7].

Ainsi, l'aspect protéiforme de cette maladie rend son identification clinique difficile et aléatoire, et pose le problème du diagnostic différentiel avec d'autres pathologies comme les hépatites virales, la grippe ou les infections à Hantavirus voire des infections parasitaires comme le paludisme. Le diagnostic biologique demeure donc un outil fondamental pour la confirmation des cas de leptospirose [2].

## 1 - **Forme commune** : (l'ictère fébrile à rechutes) [72]

### ◆ Incubation

La période d'incubation, silencieuse, dure 5 à 14 jours avec des extrêmes de 2 à plus de 30 jours [7], selon l'infestation et la voie de pénétration [13].

### ◆ Phase pré-ictérique [13]

Elle dure en moyenne 5 jours. Après un début brutal marqué par des frissons intenses et répétés, une ascension thermique à 40°C et des céphalées, apparaissent :

- Un syndrome infectieux d'allure septicémique associé à une fièvre, tachycardie, hypotension et parfois même une prostration intense.
- Un syndrome douloureux se manifestant par des myalgies violentes spontanées prédominantes au niveau des membres inférieurs, surtout les mollets, accompagnées souvent d'arthralgies.
- Un syndrome méningé, plus ou moins net à ce stade, composé de céphalées frontales rétro orbitaires, parfois occipitales ou bitemporales associés à des nausées, vomissements, photophobie, raideur de la nuque discrète, signe de Kerning et de Brudzinski. Le LCR comporte :

- Une hyperleucocytorachie avec formule panachée.
- Une hyperalbuminorachie modérée.
- Une glycorachie et une chlorurorachie normales ou modérément abaissées.

- Un syndrome rénal discret avec oligurie, protéinurie, cylindrurie, urée et créatininémie sanguines augmentées.
- Des signes évocateurs à type d'herpès labial et suffusion conjonctivale due à une vasodilatation cutanée et muqueuse, une éruption érythémato-papuleuse respectant le visage.
- ◆ Phase ictérique (phase d'état ou phase immune) [13] :

Elle correspond à la fixation du parasite aux viscères (foie, rein, myocarde et surrénale). Après 4 à 7 jours, en moyenne 5 jours, il y a apparition de l'ictère.

- L'ictère devient rapidement généralisé, intense jaune safran, orangé, flamboyant, fait de l'association de l'ictère et la vasodilatation cutanée (figure 6). Les urines sont foncées, rares contenant des sels et des pigments biliaires, les selles ne sont pas décolorées, il n'existe ni prurit ni bradycardie. L'hépatomégalie est modérée mais souvent sensible
- Le syndrome infectieux persiste à cette phase mais tend à régresser avec le retour progressif de la température à la normale vers le 5ème jour mais il existe une asthénie, des myalgies, des arthralgies et la recrudescence fébrile n'est presque jamais signalée.
- Le syndrome méningé est net et fait de céphalées, rachialgies, vomissements, photophobies, raideur de la nuque, signe de Kerning et hyperesthésie cutanée. Dans le LCR on trouve :
  - Une hypercytose à prédominance lymphocytaire.
  - Une hyperalbuminorachie modeste.

-Une glycorachie normale ou discrètement abaissée.

- Le syndrome rénal comporte:

- Une oligurie aux alentours de 500ml voire moins de 50ml/24h.

- Une hyperazotémie souvent intense augmente progressivement pour atteindre des taux supérieurs à 2g/L avec hyperazoturie, cylindrurie et protéinurie à plusieurs grammes, il s'y associe également une hématurie microscopique. Cette augmentation de l'urée sanguine et urinaire témoigne à la fois de l'atteinte rénale et de la désintégration cellulaire.

- Le syndrome hémorragique composé d'épistaxis, de gingivorragie, d'ecchymose, de purpura, est en général discret dans la forme de leptospirose ictérohémorragique et il est lié à la thrombopénie. La phase ictérique dure en moyenne 5 jours pendant lesquels la température diminue progressivement pour atteindre la normale au 10ème jour.

◆ Période de rémission entre le 10 et le 15<sup>ème</sup> jour de la maladie :

- Elle commence vers le 10ème jour, la diurèse reprend discrètement, le syndrome méningé régresse, les douleurs et les signes nerveux ont disparu, l'ictère régresse.
- L'asthénie, l'augmentation de l'urée sanguine sont fréquemment observés.

A ce stade, le sérodiagnostic de Martin et Petit est positif et il peut exister un retard à l'apparition des anticorps.

◆ La rechute du quinzième au vingtième jour de la maladie :

- Le 15<sup>ème</sup> jour sera marqué par une recrudescence fébrile qui durera 3 à 5 jours mais moins que celle de la période d'invasion, la température monte par paliers pour arriver à 38-39°C puis oscille quelques jours avant de diminuer progressivement. A ce stade, il y a possibilité de réapparition des signes méningés. L'insuffisance rénale continue de se corriger et il est rare que se produise une rechute rénale.

La convalescence est longue, mais généralement sans séquelles. Des complications oculaires (uvéite, kératite) tardives peuvent survenir [42].



***Fig 6*** : Aspect d'ictère orangé flamboyant avec suffusion conjonctivale [73]

## 2 - Formes cliniques :

On décrit :

**a- Les Formes inapparentes**, asymptomatiques mises en évidence au cours des enquêtes épidémiologiques,

**b- Les Formes symptomatiques** [63] : qui renferment :

- Les Formes anictériques, pseudo grippales, représentant 80 % des cas, elles associent un syndrome infectieux isolé, d'intensité variable avec suffusions conjonctivales et myalgies surales durant 3-7 jours avec brève rémission de 1 à 3 jours, puis une phase d'état de 4 à 30 jours, associant fièvre modérée, asthénie marquée et pléiocytose du liquide céphalo-rachidien. A tout moment, ces formes peuvent évoluer vers une forme sévère avec atteinte viscérale isolée (foie, reins) ou défaillance polyviscérale.

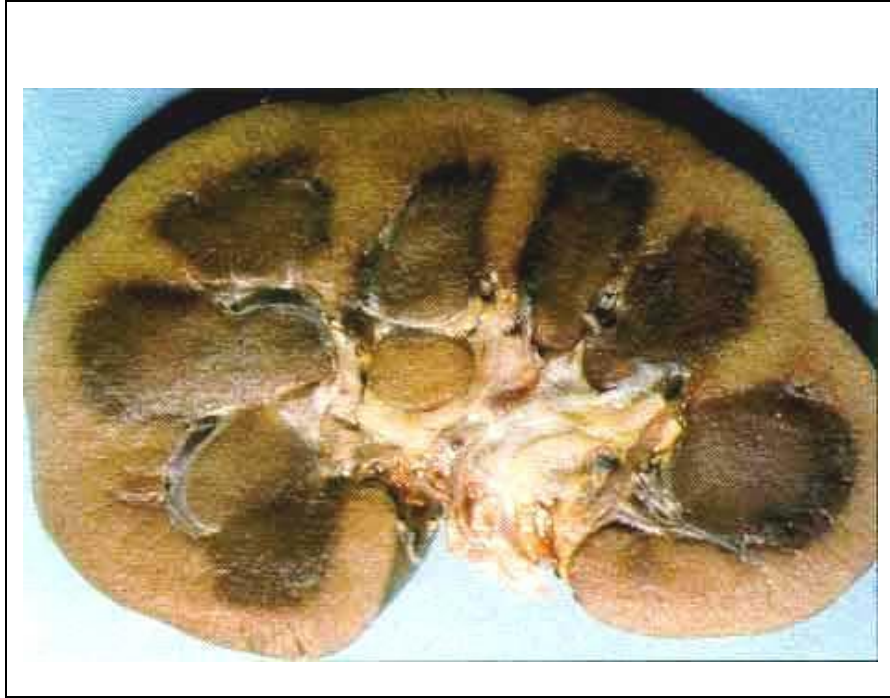
- Les Formes sévères :

Sont des formes ictériques multiviscérales (20% des cas). Leur fréquence est d'autant plus élevée que le traitement antibiotique est retardé et/ou que le malade est porteur d'une tare viscérale, en particulier l'alcoolisme. Cette forme est souvent brutale, dramatique, inattendue mettant en jeu le pronostic vital.

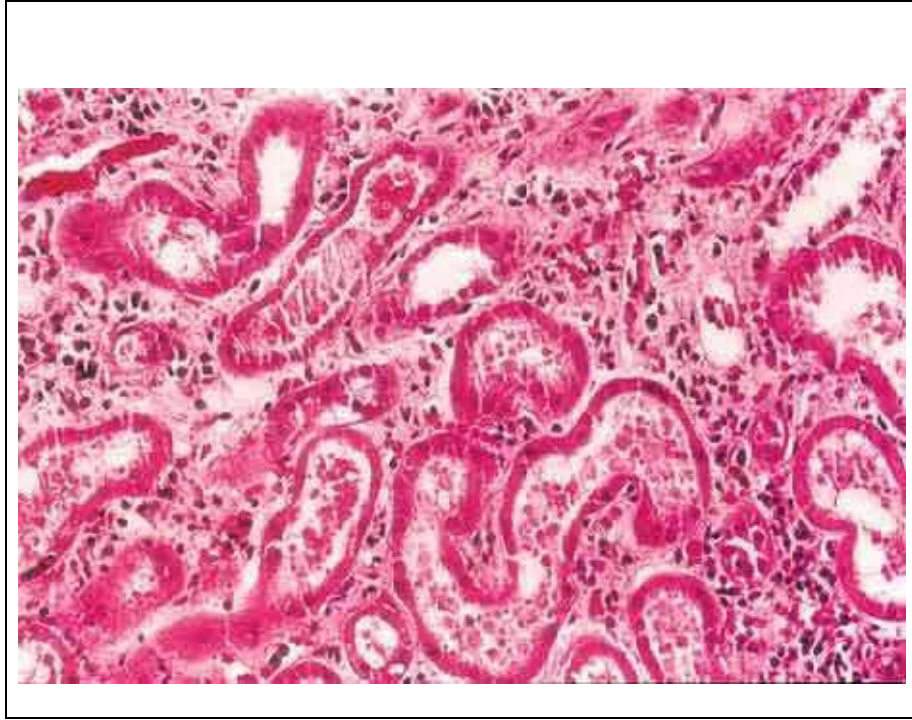
Elles réalisent :

- **Un ictère grave** très marqué associant dans 17 et 83% des cas, une hépatomégalie [74,75]

- **Manifestations rénales** avec une insuffisance rénale aggravée par une rhabdomyolyse, une necrose tubulaire hémmorragique et ou une nephrite interstitielle (figure 7 et 8).



***Fig 7*** : aspect macroscopique d'une nécrose tubulaire hémorragique au cours de la leptospirose [73]



***Fig 8*** : aspect microscopique d'une atteinte tubulaire au cours de la leptospirose humaine avec infiltrats inflammatoires et Globules rouges intra tubulaires[73]

L'association de l'atteinte hépatorénale avec des manifestations hémorragiques définit le syndrome de Weil, de pronostic défavorable.

Le processus physiopathologique incriminé dans l'atteinte rénale implique plusieurs mécanismes, notamment une réaction immuno-allergique classique dirigée contre les endotoxines bactériennes, une inhibition directe de la pompe *Na+k+ ATPase* au niveau des cellules rénales, et récemment démontrée, l'induction d'un processus pro inflammatoire ayant pour cible les cellules rénale de l'hôte [76].

- **Une atteinte cardiaque** : peut se traduire par un collapsus isolé, une arythmie cardiaque et/ou des modifications de l'ECG. Sa fréquence est variable, de 10% à 38% [7]. Une myocardite interstitielle avec des infiltrats à prédominance lymphocytaire, des hémorragies pétéchiales (particulièrement au niveau de l'épicarde), des infiltrats monocytaires de l'épicarde, épanchement péricardique, et une artérite coronaire sont fréquemment rapportés dans la littérature [8] (figure 11).

- **Un syndrome hémorragique diffus** : très fréquent, il se produit le plus souvent au niveau du tractus respiratoire, rénal, génital mais surtout digestif engageant le pronostic vital. Au niveau cutané, il est exprimé par un purpura ou des hématomes orbitaires spontanés (figure 9). Les saignements dans l'espace sous arachnoïdien et au niveau des glandes surrénales sont possibles, mais rares [8].

- **Une atteinte pulmonaire** : (figure 10)

L'atteinte pulmonaire est variable de 20 à 70 % des cas selon les séries, elle est fréquemment éclipsée par l'ictère, l'atteinte rénale ou méningée.

Cliniquement, elle apparaît souvent dès la quarante-huitième heure du début des symptômes et associe une toux, des hémoptysies, une dyspnée. Les atteintes sévères sont rares, revêtant alors l'aspect d'hémoptysies massives, de pneumopathies hémorragiques, d'œdème pulmonaire lésionnel [13], et exceptionnellement de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Le mécanisme physiopathologique de cette atteinte reste encore mal connu, associant un effet pathogène direct des leptospires arrivés au poumon par voie aérienne, et une atteinte vasculaire par la libération d'endotoxine ou par mécanisme toxique [77].

- **Manifestations neurologiques** [78] Telles que:

Méningite aseptique compliquée de méningo-encéphalite dans 25% des cas dont les signes sont très variés comme obnubilation, syndrome pyramidal, troubles psychiques (confusion mentale, délire, hallucination, état d'agitation, voire état psychotique).

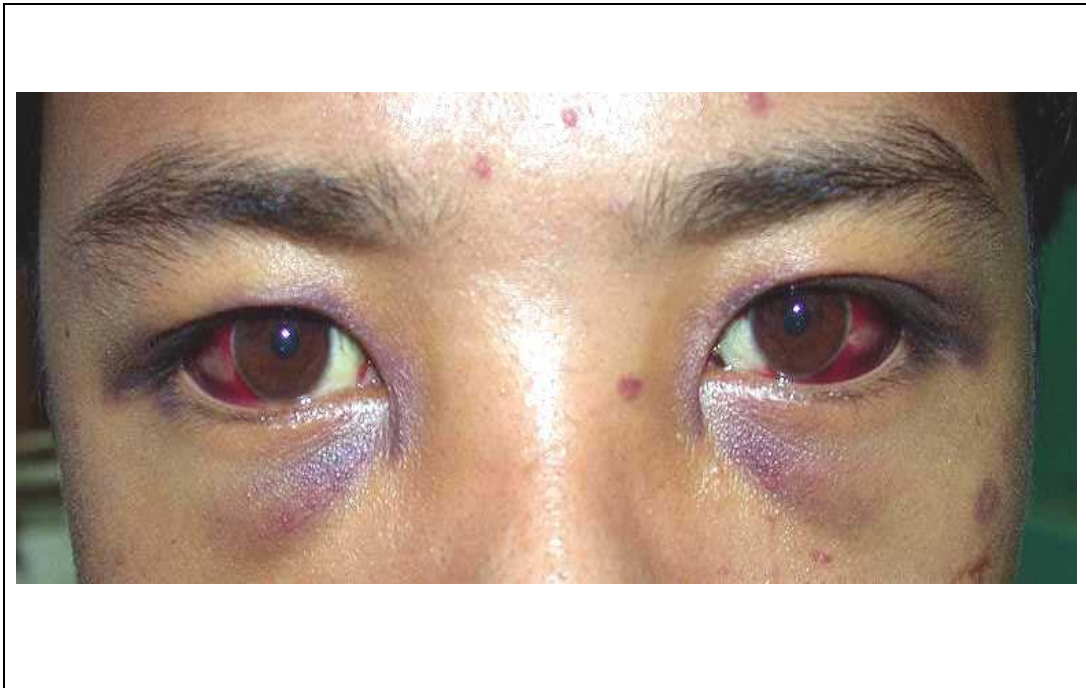
Syndrome cérébelleux avec convulsions (élément de pronostic défavorable).

Troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma.

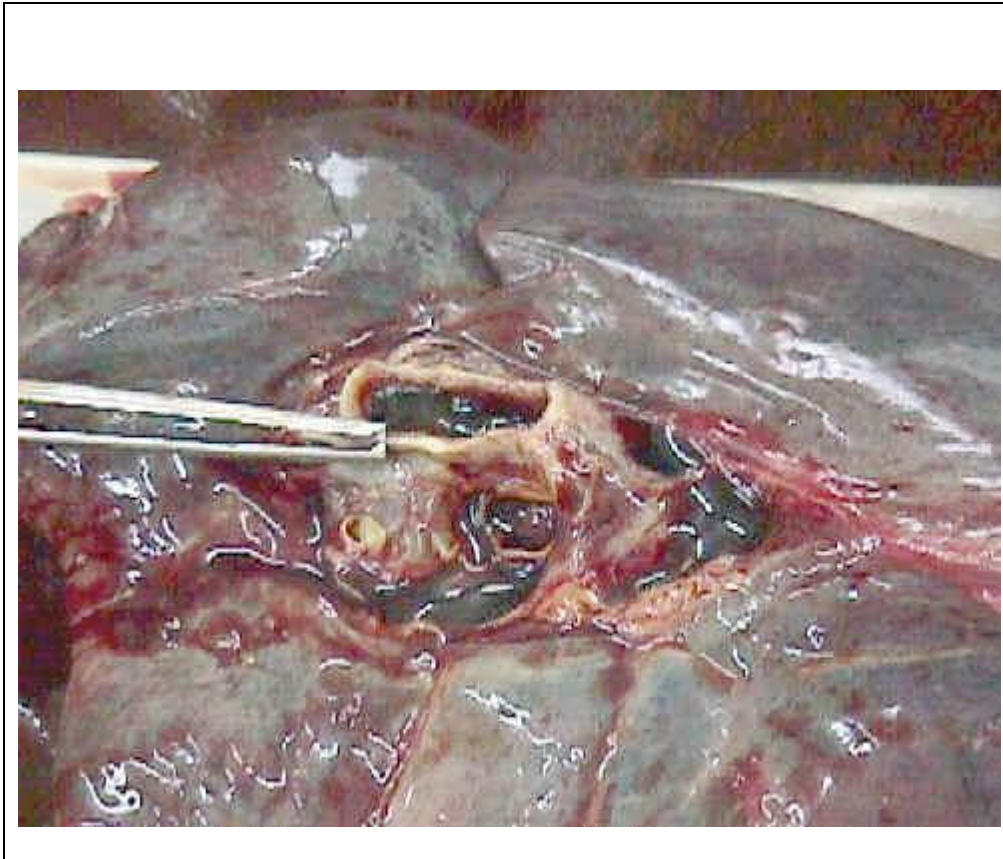
Les atteintes périphériques sont rares [7], cependant, plusieurs études récentes mettent à nu l'importance de ces atteintes entre autres la paralysie faciale périphérique [79] (figure 12). Le mécanisme de ces atteintes périphériques, le plus accepté, avance le fait que les spirochètes, après avoir envahi la circulation sanguine, génèrent une vascularite systémique et activent les complexes immuns circulants. Dans une étude de biopsies neuromusculaires, Azouvi et al, ont objectivé des signes de dégénération

wallerienne, avec, en périvasculaire, des infiltrats inflammatoires des vaisseaux épineuraux. Cependant, le mécanisme cellulaire et moléculaire de la paralysie nerveuse doit être exploré davantage [80].

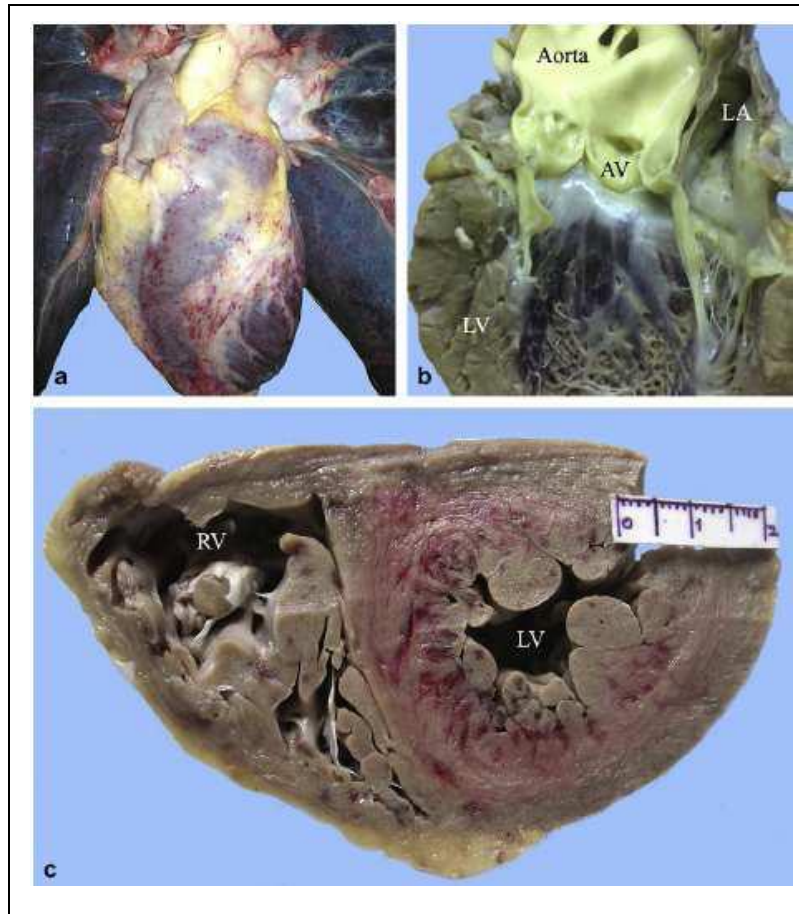
Ces manifestations peuvent survenir en l'absence de toute atteinte hépatique, rénale, ou pulmonaire [21].



***Fig 9*** : ictère associé à une atteinte hémorragique ( hématome orbitaire spontané) [73]



**Fig 10** : aspect macroscopique d'une hémorragie intra pulmonaire sur autopsie [73]



***Fig 11*** : aspect macroscopique des lésions cardiaques humaines au cours de la leptospirose [81]



**Fig 12** : *paralysie faciale chez un patient porteur de leptospirose [82]*

- **Une atteinte oculaire** à type d'uvéïte (2 à 10% des cas) uni ou bilatérale, d'apparition retardée. Le pronostic visuel est bon, même en cas d'inflammation initiale sévère [4]. Cependant, des complications à type de cataracte, hypopion, entraînant une perte importante de l'acuité visuelle sont possibles. La panuvéïte s'accompagne parfois d'une chorioretinite, d'hémorragies rétiniennes, de nodules cotonneux et de papillite [7]. Notons que l'uvéïte apparaît au cours de la phase immune de réponse à l'agent infectieux [5, 74], suggérant un phénomène immunitaire sous jacent, cependant, l'agent pathogène a pu être mis en évidence dans l'humeur aqueuse [7].

L'ictère et l'atteinte cardiaque sont des facteurs de mauvais pronostic.

Classiquement, il n'y a pas de séquelles malgré la sévérité de l'épisode aigu.

#### **c - Formes diverses :**

• **Leptospirose humaine révélée par Certaines complications rares** caractérisées par des douleurs abdominales, des poly-adénopathies (cervicales, axillaires, et médiastinales), une éruption maculaire, maculopapuleuse [19], purpurique ou urticarienne fugace peut être observée, en général au niveau du tronc ou en position pré tibiale, chez 10 % des patients. Une hépatomégalie, une splénomégalie et des adénopathies diffuses [18, 19] ont été rapportées dans 10 % des cas [7]. Une sténose aortique, une arthrite réactionnelle, une épидидymite et un hypogonadisme masculin, sont également décrits [8].

• **Leptospirose simulant une gastro-entérite aiguë** a été rapporté par Alona Paz et al. [83]

• **Leptospirose humaine révélée par une atteinte pancréatique** généralement une pancréatite aiguë [18,84]

#### **d-Formes selon le terrain :**

##### **•Leptospirose de l'enfant [7] :**

La leptospirose de l'enfant est relativement rare. Certaines manifestations concernent plus particulièrement l'enfant, elles sont caractérisées par la survenue d'une hypertension artérielle, d'une cholécystite non lithiasique, d'une pancréatite, de douleurs abdominales, d'un rash suivi de desquamation cutanée, et d'un choc cardiogénique.

##### **•Leptospirose de la femme enceinte [7]**

Pendant la grossesse, la leptospirose peut provoquer une infection intra-utérine avec mort foetale suivie d'avortement, mortinativité, prématuré et signes de leptospirose congénitale dans les semaines qui suivent l'accouchement. Le risque d'infection fœtale semble être corrélé à la gravité de la maladie maternelle. Néanmoins, l'infection congénitale est rare et ne semble pas induire de malformations. Par ailleurs, les mères allaitantes doivent être considérées comme potentiellement contagieuses pour leur nourrisson durant la période septicémique de la maladie, au cours de laquelle les bactéries peuvent être excrétées dans le lait.

Face à un tel polymorphisme sémiologique, l'établissement du diagnostic de leptospirose repose sur la conjonction d'arguments cliniques, biologiques, mais aussi épidémiologiques. Le score diagnostique proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a donc été établi à partir de ces trois types de données, en considérant celles qui possèdent la plus forte valeur prédictive (voir tableau VI) [7].

**Tableau VI** : Score diagnostique proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le diagnostic de leptospirose [7]

Question	Réponse	points
<b>A. Le malade présente - t-il ?</b>		
Des maux de tête ayant débuté brutalement	Oui	2
	Non	0
De la fièvre	Non	0
	Oui	2
Dans l'affirmative, la température est - elle égale ou inférieure à 39 °C ?	Oui	2
	Non	0
Une suffusion conjonctivale (bilatérale)	Oui	4
	Non	0
Des signes méningés ?	Oui	4
	Non	0
Des myalgies (en particulier du mollet) ?	Oui	4
	Non	0
Les trois derniers signes (suffusion conjonctivale, myalgie et signes méningés) coexistent - ils ?	Oui	10
	Non	0
Un ictère	Oui	1
	Non	0
Une albuminurie ou une rétention azotée	Oui	4
	Non	0
<b>Total pour la partie A</b>		
<b>B. Facteurs épidémiologiques</b>		
Le malade a-t-il eu des contact avec des animaux chez lui, pendant son travail, ses loisirs ou en voyage , ou bien a-t-il été en contact avec une eau contaminée ou susceptible de l'être ?	Oui	10
	Non	0
<b>C. Résultats des examens bactériologique</b>		
Isolement des leptospires sur cultures :		
- diagnostic de certitude		
Sérologie positive - leptospirose endémique :		
- Prélèvement unique, réaction positive, titre faible	Oui	2
	Non	0
- Prélèvement unique, réaction positive, titre élevé	Oui	10
	Non	0
- Sérums appariés, titre en augmentation	Oui	25
	Non	0
Sérologie positive - leptospirose non endémique :		
- Prélèvement unique, réaction positive, titre faible	Oui	5
	Non	0
- Prélèvement unique, réaction positive, titre élevé	Oui	15
	Non	0
- Sérums appariés, titre en augmentation	Oui	25
	Non	0
<b>Total</b>		
Un diagnostic de présomption de leptospirose peut être porté si :		
- Partie A ou partie A et B égalisent 26 ou plus		
- Partie A, B et C totalisent 25 ou plus		
- Un total compris entre 20 et 25 donne à penser que le diagnostic de leptospirose est peu être exact sans être confirmé		

## **B-Diagnostic biologique :**

### **1-Eléments biologiques non spécifiques :**

Une **hyperleucocytose** à polynucléaires est retrouvée dans 75 % des cas de leptospirose. Le nombre de granulocytes peut dépasser 50 000/mm<sup>3</sup>, notamment dans les formes ictériques, et une myélémie de type réactionnel accompagne parfois la polynucléose.

La **thrombopénie**, constitue le deuxième signe biologique majeur en faveur d'une leptospirose.

Par ailleurs, il existe un **syndrome inflammatoire biologique** d'intensité modérée sous forme d'une élévation de la vitesse de la sédimentation et des protéines inflammatoires.

Une élévation du taux sérique de la **créatine phosphokinase** (CPK), prédominant sur l'isoenzyme du muscle squelettique MM, ainsi que de la myoglobulinémie et de la myoglobulinurie, témoignant du processus de rhabdomyolyse qui accompagne la maladie.

Perturbation de la **fonction rénale** avec une élévation de la créatinine sanguine.

Perturbation du **bilan hépatique** un taux de prothrombine peu perturbé, une élévation des transaminases (mais, la cytolysse est modérée), de la bilirubinémie à prédominance conjuguée et des phosphatases alcalines.

La discordance entre les taux très élevés de CPK et l'augmentation modérée des transaminases constitue un élément évocateur de leptospirose.

## **2-Diagnostic biologique de certitude :**

Le diagnostic de certitude est essentiellement bactériologique, il consiste en l'isolement des leptospires à partir des prélèvements des urines, sang, ou LCR. Il peut être sérologique, ou moléculaire par PCR objectivant l'ADN des leptospires.

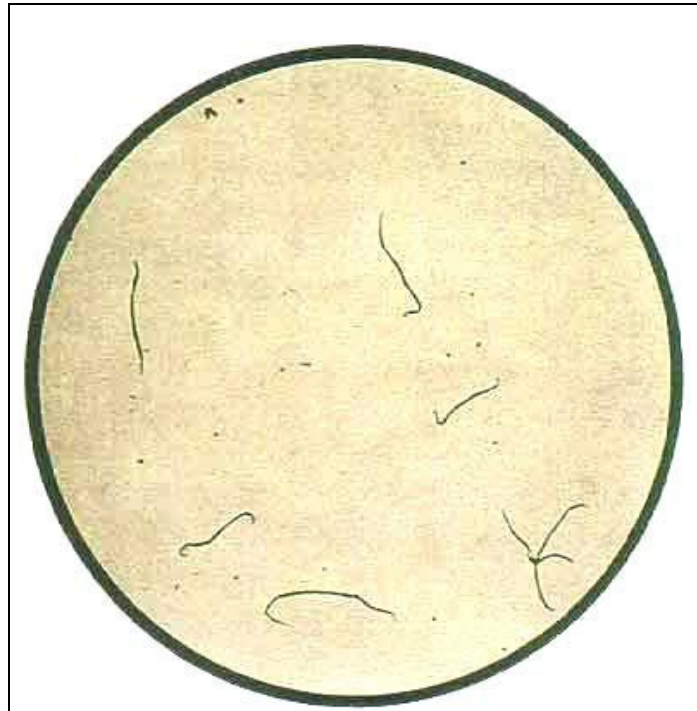
En effet, il s'agit d'une recherche particulière, suivant la chronologie suivante: culture et/ou amplification génique (PCR) dès la prise en charge du patient puis sérologie (à partir du 8ème jour pour le premier test). Ces trois approches sont complémentaires pour le diagnostic biologique de la leptospirose.

### **2.1- Diagnostic bactériologique :**

En fait, une leptospirémie survient durant la première phase de la maladie, débutant avant la déclaration des symptômes cliniques, et disparaissant habituellement avant la fin de la première semaine de la phase aigüe de la maladie [17].

Ainsi, les leptospires peuvent être isolés à partir du sang, LCR durant les premiers 7-10 jours de la maladie, et à partir des urines pendant la deuxième et la troisième semaine de la maladie [74, 8] (figure 13). En fait, les hémocultures effectuées au-delà du 10ème jour n'ont pas de valeur, puisque les leptospires ont presque disparu du sang, et les anticorps seront détectables permettant ainsi le sérodiagnostic [6]. La culture est difficile, elle demande quelques semaines d'incubation (jusqu'à 2 mois [2]) et a une sensibilité diminuée, nécessitant des milieux complexes comme le milieu EMJH (Ellinghausen- McCollough modifié par Johnson et Harris) [85], qui n'est disponible que dans quelques laboratoires spécialisés [74].

Les prélèvements sanguins, faits dans des conditions d'asepsie, doivent êtreensemencés, de préférence au lit du malade, dans des flacons contenant 5 ml du milieu spécial de culture des leptospires. Seules quelques gouttes de sang doivent être ajoutées aux flacons, un large inoculum inhibant la croissance des leptospires [6].



***Fig 13:*** mise en évidence bactériologique des Spirochètes (*leptospira*) en microscope a fond noir dans les urines [73]

## **2-2 Diagnostic sérologique :**

Celui-ci est réservé à quelques laboratoires avec la mise en oeuvre de plusieurs techniques. Il se positive vers le 8-10<sup>ème</sup> jour après le début de la maladie. Le titre des anticorps décroît sur 3 à 6 mois et demeure à des taux résiduels plusieurs années.

L'étude de la cinétique des anticorps est indispensable (2 sérologies à 2 semaines d'intervalle) et son interprétation intègre les données chronologiques et cliniques [63]. En fait, la sérologie est utile quelle que soit l'expression clinique de cette zoonose, après la première semaine suivant l'exposition aux leptospires. Plusieurs techniques sérologiques ont été décrites : micro agglutination sur lame (MAT), réaction de fixation du complément(RFC), inhibition de l'hémagglutination(IH), immunofluorescence indirecte(IFI) [86, 87] et les tests sur bandelette [88, 89, 90]. Cependant, à côté de la réaction de référence (MAT), seul l'Elisa a un intérêt pour le diagnostic sérologique ; les autres réactions manquent de spécificité et de sensibilité [86].

### **a - ELISA**

Ce test, qui utilise un antigène extrait de la souche *L. biflexa* serovar Patoc, est considéré comme une technique de dépistage. Il permet d'obtenir un résultat un peu plus précoce que le MAT (à partir du 6ème jour). Très sensible et spécifique, ce test présente l'avantage de pouvoir différencier une leptospirose évolutive d'une infection guérie dans la mesure où les anticorps séquellaires des infections ou des immunisations antérieures ne sont pas décelés [2]. L'Elisa permet de mettre en évidence des IgM, le titre seuil est fixé à 400. Pour certains sérogroupes (*Grippotyphosa*, *Australis*), l'Elisa IgM reste négatif [86, 63].

## **b - Test de micro agglutination**

Le test de microagglutination (MAT) demeure la technique de référence [17];il dérive de l'ancienne réaction d'agglutination-lyse (RAL) mise au point par **Martin et Pettit** en 1918. Ce test est utilisé pour la mise en évidence et le titrage des anticorps sériques mais aussi pour l'identification et le serotypage des souches isolées [2].

Il consiste en l'évaluation au microscope à fond noir du degré d'agglutination de cultures de leptospires par le sérum du malade. Il nécessite une batterie d'antigènes [2, 63]: souches représentatives des principaux sérogroupes. C'est une Technique complexe réservée aux laboratoires de référence [63]. L'obtention en MAT d'un titre au **1/100** vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes constitue une réaction positive [2, 6, 63] mais ne permet en aucun cas d'affirmer qu'il s'agit d'une leptospirose sérologiquement confirmée.

L'examen d'un second sérum 8 à 10 jours plus tard est nécessaire pour mettre en évidence une ascension sérologique avec un titre supérieur ou égal d'au moins deux dilutions en cas de leptospirose évolutive. De même, une séroconversion sur deux prélèvements séquentiels peut être observée à partir d'un premier sérum précoce négatif en MAT.

### **2-3- Diagnostic moléculaire (PCR)**

Le diagnostic moléculaire par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) peut être positif du 2<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> jour de la maladie. La recherche s'effectue à partir du sérum, LCR, urines, humeur aqueuse, et même des prélèvements tissulaires (anté ou post mortem) [6].

Les limites sont les faux négatifs (facteurs inhibiteurs de l'hôte contenus dans le prélèvement ou une charge bactérienne faible) [6]. Sa contribution est déterminante pour une évaluation fiable du niveau réel de l'endémie dans une zone géographique donnée [63].

L'amplification couplée à l'hybridation par une sonde complémentaire donne une sensibilité élevée [6, 63, 91]. La séquence cible (331 bp du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S) est spécifique du genre *Leptospira*, donc commune à toutes les souches de leptospires [63].

#### **2-4 Avantages et inconvénients des différentes méthodes pour la surveillance épidémiologique [16] (schéma I et II) :**

Le diagnostic bactériologique est facile à mettre en œuvre par un laboratoire de bactériologie. Il est très sensible et spécifique. Par contre, un délai de deux mois est nécessaire pour obtenir le diagnostic. D'autre part, la rentabilité est faible car le prélèvement doit être réalisé dans des conditions de travail restreintes. Enfin, l'identification de souches est très difficile et nécessite l'accès à un laboratoire de référence.

La sérologie est un diagnostic tardif, qui ne peut se faire qu'à partir du 8<sup>ème</sup> jour de la maladie. D'autre part, deux sérums prélevés à quinze jours d'intervalle sont nécessaires pour confirmer la séropositivité et déterminer le sérotype. La sérologie connaît d'autres limites:

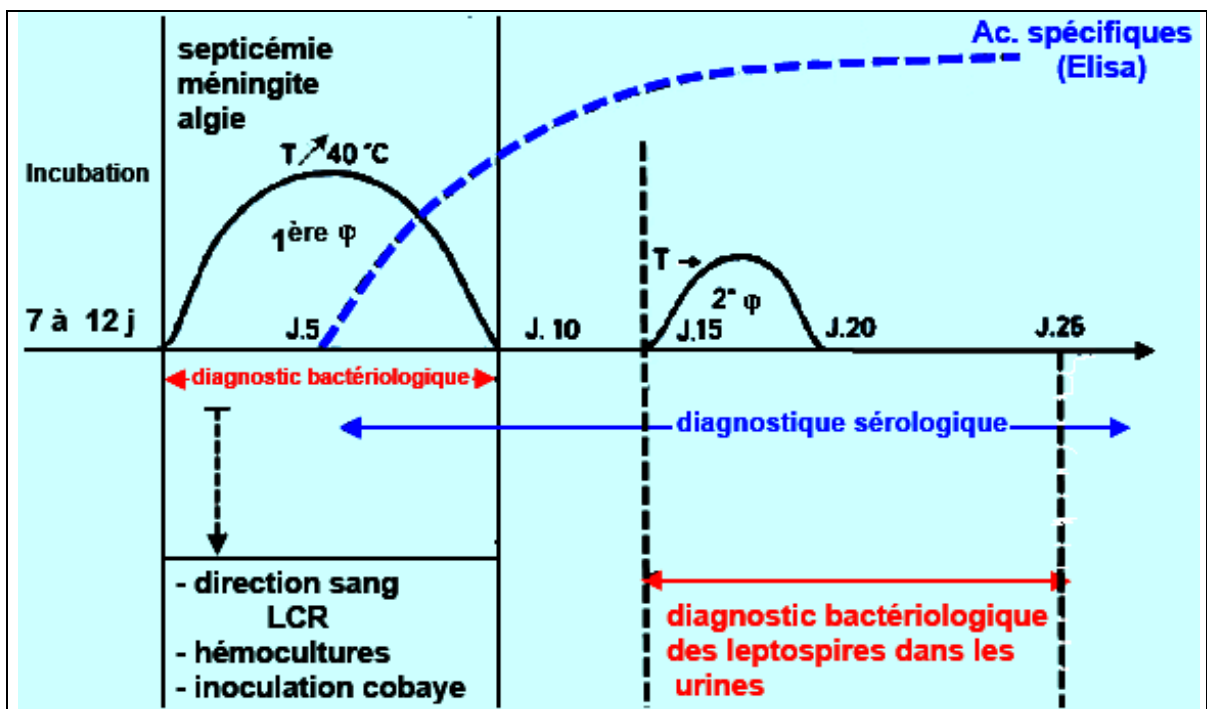
- Les anticorps seront décelables plus tard si le patient a pris des antibiotiques.
- Une infection par un sérotype inhabituel ne sera pas détectée.

- Des titres de 100 ou 200 peuvent correspondre à une leptospirose ancienne.
- Des réactions croisées entre sérogroupes peuvent fausser le diagnostic.

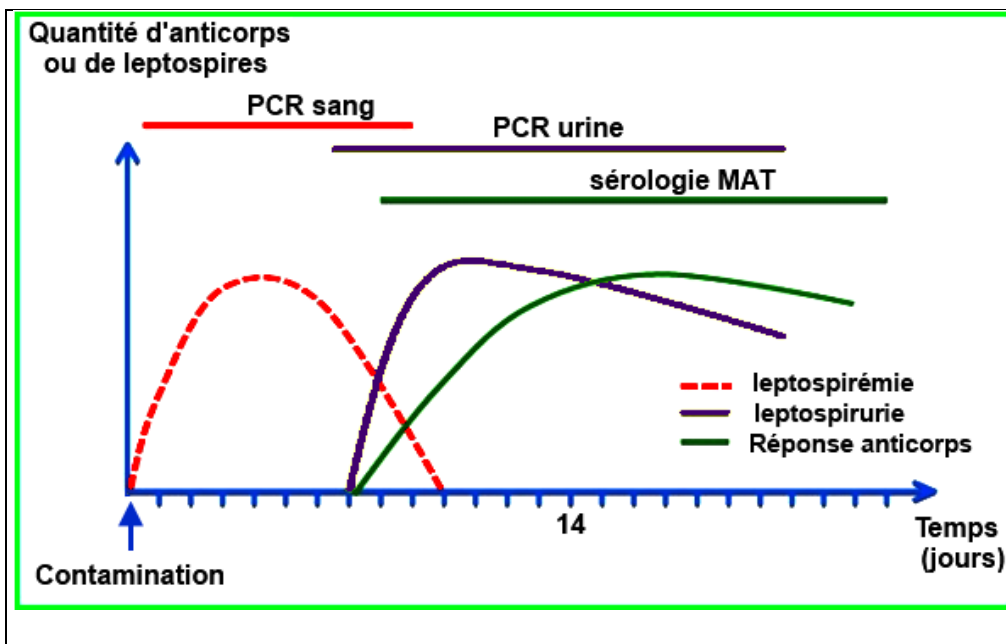
La PCR permet un diagnostic précoce et fiable dans les dix premiers jours de la maladie. Cette technique permet d'obtenir un diagnostic de leptospirose très rapide et sûr, surtout lors de symptômes confus [16], ou lorsque les anticorps ne sont pas encore détectables par le MAT [91]. Ainsi la PCR peut être considérée comme une méthode supplémentaire pour un diagnostic précoce de la leptospirose humaine lorsque les informations obtenues des tests sérologiques disponibles, sont insuffisantes. Il peut être également un outil pratique du diagnostic différentiel avec les autres pathologies comme la dengue essentiellement en zones d'endémie tropicales [91].

**En pratique,** on définit ainsi les cas de leptospiroses :

- Cas probable : une sérologie par MAT avec un titre d'au moins 1/100 (1/400 dans les régions endémiques) avec au moins un antigène pathogène.
- Cas confirmés : séroconversion ou séroascension (x 4) du titre entre 2 prélèvements; détection de l'ADN de leptospires par PCR et isolement de leptospires dans le sang, les urines et le LCR.



*Schéma I récapitulant la forme clinique de la leptospirose et les méthodes de diagnostic applicables [92]*



*Schéma II montrant la chronologie des moyens biologiques au cours de la leptospirose [93]*

## C- Diagnostic différentiel :

La difficulté du diagnostic de leptospirose fait que cette maladie est fréquemment sous-diagnostiquée. Ainsi, le développement des techniques d'amplification génique a fait tripler en 3 ans le nombre de cas rapportés en Nouvelle-Calédonie. De même, une étude réalisée à Hawaï suggère que 30 % des leptospiroses échappent au diagnostic [94,95]. Il faut notamment penser à évoquer la leptospirose devant des tableaux tels qu'une méningite lymphocytaire isolée (10 % des méningites dites aseptiques pourraient correspondre à cette étiologie) ou une méningoencéphalite, mais aussi devant un syndrome abdominal fébrile pseudo-chirurgical, un choc cardiogénique fébrile, un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, une fièvre au long cours, ou un ictère fébrile isolé réalisant un tableau d'angiocholite [96, 97, 98]. Un syndrome pneumoréal doit également faire suspecter, outre un syndrome de Goodpasture, des étiologies infectieuses telles qu'une infection à *Hantavirus*, à *Orientia tsutsugamushi*, ou à *Leptospira* [99, 100]. En fonction de l'origine géographique du patient et de l'histoire clinique et épidémiologique, diverses étiologies infectieuses peuvent être considérées comme des diagnostics différentiels de la leptospirose. C'est le cas de la brucellose, de la tularémie, de la syphilis, de la fièvre Q parmi les causes bactériennes, mais aussi de la primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de la grippe, des hépatites virales et, en milieu tropical, de la dengue et de la fièvre jaune [101].



*VI- Modalités  
thérapeutiques  
et mesures préventives*

Quel que soit le sérovar en cause, les modalités de traitement sont les mêmes et comportent deux volets : le traitement étiologique et le traitement symptomatique.

## **A-Traitement étiologique :**

### **1- Traitement antibiotique :**

#### **1-1 Choix des antibiotiques :**

Depuis plusieurs décennies, une controverse demeure au sujet du traitement des leptospiroses par antibiotiques du fait du peu d'études de cas disponibles [2].

Plusieurs études [59] montrent que **la pénicilline** est l'antibiotique majeur utilisé dans le traitement de la leptospirose à sa phase tardive.

Des études récentes encouragent l'utilisation des **céphalosporines de troisième génération**, habituellement la céftriaxone mais aussi la céfotaxime. Un cas de leptospirose traité par la ceftazidime a été également rapporté [102]. L'ampicilline et piperacilline sont également supportées. Les aminosides ont été historiquement considérés [59] mais l'induction potentielle de néphrotoxicité exclut leur utilisation dans la leptospirose. L'administration de la **ciprofloxacine** (avec **Doxycycline**) chez un patient ayant une leptospirose est également rapportée [59].

Aussi, une étude menée en Inde [103], a montrée l'intérêt de **l'azithromycine** comme traitement antibiotique de la leptospirose ; en fait 72% des patients (491/682) ont répondu à l'azithromycine, avec une régression complète des symptômes cliniques. Chez 14.95% (102) des patients il eut uniquement une légère amélioration clinique, alors que 89 patients (13.05%) n'ont pas répondu au traitement.

### **Sur le terrain :**

En l'absence d'antécédent allergique, le traitement de première intention doit faire intervenir la *pénicilline G* [7], administrée le plus précocement possible, par voie intraveineuse, une fois les prélèvements effectués.

La posologie recommandée est de 6 millions unités répartis en trois prises par 24 heures. La durée du traitement sera de 7 à 8 jours, mais pourra être prolongée selon la gravité de la maladie.

Les pénicillines A (ampicilline, amoxicilline) sont également efficaces. Les céphalosporines de troisième génération, d'efficacité variable, ne sont pas recommandées en raison du manque de données cliniques [7].

**En cas d'allergie à la pénicilline**, le traitement de choix est la Doxycycline, administrée par voie orale à la posologie de 200 mg par jour répartis en deux prises. Débutée dans les 4 jours qui suivent l'apparition des symptômes, elle réduit significativement la sévérité et la durée d'évolution de la maladie chez les patients présentant une forme de gravité modérée. En revanche, elle ne semble pas influencer sur la mortalité, dans laquelle les facteurs liés à l'hôte jouent un rôle sans doute prépondérant. Les macrolides constituent également une alternative thérapeutique en cas de contre-indication des autres traitements [7].

### **2-Traitement immunologique :**

Au cours des formes graves, la virulence et les défaillances d'organes telle que l'atteinte pulmonaire et rénale, sont principalement liées à une réponse immunologique excessive.

L'immunomodulation ne constitue pas la « balle magique » du traitement, mais doit certainement trouver une place dans la palette des thérapeutiques de cette infection bactérienne.

Ainsi les corticostéroïdes, les plasmaphèreses, ont été utilisés [7]. Les inhibiteurs du tumor necrosis factor (TNF) sont également proposés par certains auteurs [7], cependant un model expérimental récent note des lésions résiduelles plus sévères chez le groupe de souris ayant un déficit en récepteur du TNF alpha, indiquant ainsi le rôle important de cette cytokine dans la prévention précoce de la dissémination de l'infection et de l'apparition de lésions rénales sévères [104].

En ce qui concerne la corticothérapie, Les posologies utilisées sont élevées, immunosuppressives, allant de 500 mg (en bolus unique) à 1 g de méthylprednisolone pendant quatre jours [67]. En 2001, Trivedi et al. [105] observent, parmi 13 patients, que les corticoïdes diminuent la mortalité en cas d'atteinte respiratoire et ce d'autant plus qu'ils sont administrés précocement.

En 2006, Shenoy et al. [106] rapportent les résultats d'une première étude prospective qui confirment l'efficacité de la corticothérapie en cas d'atteinte respiratoire. Trente patients ont été inclus au cours d'une même épidémie : les 13 premiers n'ont pas reçu de corticothérapie alors que les 17 suivants ont reçu 1 g de méthylprednisolone pendant trois jours. Dans le groupe ayant reçu une corticothérapie, la mortalité était fortement diminuée (17,7 % versus 61,5 %), y compris chez les patients les plus graves (33 % contre 86 %) [106]. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude contrôlée et randomisée, il semble que l'efficacité de la corticothérapie pourrait être rapprochée de celle observée au cours de pneumocystoses hypoxémiantes chez les patients infectés par le VIH [67].

## **B-Traitement symptomatique :**

Le traitement de la leptospirose diffère selon la sévérité et la durée des symptômes. Les malades ayant des symptômes modérés ou bien une forme pseudo grippale requièrent uniquement un traitement symptomatique, mais doivent être sensibilisés et avertis pour reconsulter en cas d'apparition d'ictère, afin d'adapter le traitement. Les patients présentant une leptospirose anictérique sévère, doivent être mis sous observation en milieu hospitalier avec surveillance rapprochée. La prise en charge des formes ictériques de la maladie nécessite l'hospitalisation [8].

En fait, le traitement symptomatique est propre à chaque complication. L'insuffisance rénale régresse le plus souvent spontanément, mais certains cas justifieront une hémodialyse ou une dialyse péritonéale temporaire.

L'hémodialyse a également permis d'améliorer le pronostic des rhabdomyolyses sévères. Les hémorragies massives, en particulier les hémorragies gastro-intestinales, peuvent être létales. Elles requièrent une prise en charge urgente en unité de soins intensifs. L'administration de vitamine K peut faire remonter le taux de prothrombine. Les thrombopénies sévères pourront être corrigées soit par transfusions plaquettaires, soit par veinoglobulines à fortes doses. Certains auteurs ont rapporté l'efficacité des corticostéroïdes en adjonction à l'antibiothérapie, notamment lors des thrombopénies sévères avec hémorragies.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte relève d'une ventilation mécanique en unité de soins intensifs. L'intérêt d'un bolus unique de 500 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse en cas d'hémorragie intra-alvéolaire diffuse est rapporté.

L'atteinte respiratoire reste cependant un facteur de pronostic défavorable qui double le taux de létalité de la maladie [7]. En effet, les cas avec hémorragie pulmonaire présentent une difficulté particulière au traitement, ils ont souvent une hypoxémie résistante à la ventilation artificielle [107]. Les principes thérapeutiques de l'hémorragie pulmonaire au cours de la leptospirose sont peu élucidés, une étude menée par Pea et al, rapportent d'excellents résultats avec l'usage de la desmopressine [108, 109], alors que d'autres auteurs suggèrent la corticothérapie ou l'inhalation de l'oxyde nitrique comme moyens bénéfiques de traitement [59].

Le succès de l'oxygénation membranaire extra corporelle (ECMO) dans la prise en charge d'une hémorragie pulmonaire a été rapporté par Arokianathan et al [90]. L'hémofiltration est utilisée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les échanges plasmatiques sont utiles en cas d'ictère sévère et prolongé [107].

L'équilibration hydro électrolytique des patients est capitale [6, 8, 21], en faisant attention toutefois à ne pas surcharger la circulation en présence d'une oligurie.

Le tableau VII illustre les différents traitements symptomatiques utilisés par certains auteurs.

## **C- Surveillance :**

La surveillance du traitement étiologique est avant tout clinique. L'efficacité du traitement antibiotique sera jugée sur la courbe de température, qui chute habituellement en 24 à 36 heures, sur l'état général du patient et sur la négativation des hémocultures et des urocultures [110]. Une réaction de type Jarisch-Herxheimer, liée à la lyse des leptospires, peut survenir classiquement après 4 à 6 heures de traitement par pénicilline G et entraîner une détérioration clinique, notamment une aggravation des signes respiratoires, pouvant conduire au décès [111]. La fréquence de la réaction de Jarisch-Herxheimer au cours du traitement de la leptospirose est variable selon les séries, et semble inférieure à celle observée dans d'autres infections à spirochètes [112, 113]. Elle justifie cependant une surveillance attentive de la survenue de signes de choc chez les patients recevant l'antibiothérapie [114]. La survenue d'une complication hémorragique digestive, rénale, pulmonaire, ou cérébrale, d'une complication oculaire, devra être recherchée. Une baisse rapide de la tension artérielle, ou simplement une modification de l'électrocardiogramme (ECG), pourront dans ce contexte témoigner d'une myocardite. La surveillance sera aussi biologique, à la recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'une thrombopénie majeure avec risque hémorragique, de signes d'insuffisance rénale ou de rhabdomyolyse [110].

**Tableau VII** : Traitements symptomatiques administrés dans certaines séries

LA SERIE	TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE
Sarkar [40]	Dialyse
Agésilas [52]	Transfusion sanguine
Batjom [115]	Rééquilibration hydro électrolytique.
Panaphut [48]	Réhydratation intraveineuse, transfusion sanguine, vasopresseurs, dialyse, apport médicamenteux selon le besoin.
Laurent [55]	Epuration extra rénale.

## **D-Mesures préventives :**

### **1- Mesures collectives :**

La vaccination du bétail et des animaux domestiques (chiens) permet de diminuer le réservoir de la leptospirose, bien que certains animaux puissent continuer à excréter des leptospires dans leurs urines après administration du vaccin. L'efficacité de celui-ci dépend en effet du nombre de sérovars inclus dans la préparation.

L'aménagement des lieux de travail pour limiter les chutes et les frottements, le drainage et l'assèchement des collections d'eau, la déshumidification par aération des lieux clos, et la dératisation, sont des mesures dont l'efficacité a été démontrée.

*En effet, la lutte contre les rongeurs* permet d'éviter l'amorce de la chaîne de transmission :

Il faut donc s'assurer régulièrement que les locaux sont hermétiquement clos. Boucher soigneusement les espaces ou interstices éventuels. S'assurer que les paniers des siphons de grilles d'évacuation sont bien en place. Choisir si possible des équipements en matériaux inattaquables. Procéder par un choix de raticide attractif, de bonne conservation (peu sensible à l'humidité), n'entraînant pas une mort immédiate et violente. C'est pour cela qu'il est conseillé de manière générale de préférer les anticoagulants, responsables d'hémorragies internes qui entraînent, pour l'animal, une mort lente, indolore et suivie d'une dessiccation du cadavre.

Il faut être prudent car ces composés raticides sont également très dangereux pour l'homme et requièrent une grande vigilance. Ces produits sont à manipuler avec précaution et entreposer dans un endroit isolé et protégé.

La désinfection par lavage chloré est rarement applicable [7].

## **2- Mesures individuelles :**

Ce sont les plus efficaces. La chimioprophylaxie par doxycycline orale à la dose de 200 mg par semaine s'est avérée efficace à 95 % [7]. En fait, elle ne prévient pas la survenue de l'infection, mais elle fournit une protection adaptée réduisant significativement la morbidité et la mortalité durant les épidémies [116].

La vaccination humaine, employée depuis longtemps à l'étranger au sein de groupes professionnels exposés [117], fournit une protection efficace. Cependant, son développement s'est trouvé depuis quelques années, compromis du fait d'un nombre insuffisant de sérovars pris en compte, et de la diminution du taux de protection qui en découle. En France, un vaccin antileptospirose du

groupe *Icterohaemorrhagiae* (**Spirolept®**) est proposé aux travailleurs exposés tel que les égoutiers et éboueurs.

Le calendrier est le suivant : primo vaccination par deux injections à 15 jours d'intervalle, rappel 6 mois plus tard (avec contrôle sérologique éventuel 3 semaines après), rappels ultérieurs tous les 2 ans. L'efficacité est attestée par les contrôles sérologiques et l'absence de leptospirose chez les sujets vaccinés [7].

Dans le même sens, l'essai de I. Rodriguez-Gonzalez et al. [118], permis de mettre en évidence l'importance de la réponse anticorps dans la protection contre la leptospirose, puisque l'administration unique 24 heures avant l'épreuve virulente de sérum de sujets vaccinés (Spirolept®) permet d'induire une protection contre l'évolution létale d'une leptospirose expérimentale chez les rongeurs de laboratoire [118].

Cependant, l'existence de spécificités des serovars limite l'efficacité du vaccin. Ainsi, les antigènes induisant une immunité protectrice croisée sont considérés être de nouveaux substrats vaccinaux. Le séquençage de l'ensemble du génome de deux souches *Leptospira* a été récemment publié, avec utilisation des techniques de la "reverse vaccinologie" pour l'identification, à partir des gènes sélectionnés, de protéines susceptibles d'induire une réponse immune (réagissant avec le sérum de patients ayant une leptospirose) [119, 120].

Dans ce sens, l'Unité des spirochètes de l'Institut Pasteur (Mathieu Picardeau), avec la Fondation Oswaldo-Cruz (Brésil), a fait la découverte d'un gène de virulence un siècle après celle de la bactérie (Arthur Stimson, 1907). Il s'agit de *Loa22*: les mutants porteurs de ce gène inactivé perdent leur pouvoir infectieux, et sa réintroduction restitue ce pouvoir pathogène. *Loa22* code une

protéine de la membrane bactérienne externe. Un vaccin plus performant est attendu, L'Institut Pasteur y travaille [121].

Enfin, le Haut conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande la protection des individus exposés par port de gants, lunettes et vêtements imperméables. En cas de plaie chez un sujet exposé, il faut laver abondamment à l'eau potable et au savon, désinfecter avec une solution antiseptique et enfin protéger la plaie avec un pansement étanche et imperméable; il est aussi nécessaire de s'abstenir de travailler en zone à risque [7].



*VII- Modalités  
évolutives*

Dans la majorité des cas, l'évolution de la leptospirose est favorable. Cependant, des formes sévères, conduisant au décès, sont rapportées dans la littérature.

Le taux de mortalité varie de **moins 5% à 40%** des cas [6, 123, 124]. (tableau VIII)

Pour l'étude cohorte menée par Panaphut et coll. [48], l'oligurie, l'hyperkaliémie, la présence de râles pulmonaires et d'hypotension chez des patients ayant une leptospirose, indiquent un haut risque de mortalité. Les autres facteurs de pronostic défavorable relevés sont : l'âge avancé, la présence de troubles de conscience [48], la dyspnée, l'existence de troubles de la repolarisation sur l'ECG, l'existence de signes radiologiques [7, 77], une hyperleucocytose supérieure à 13000/mm<sup>3</sup> [7] ou à 12900/mm<sup>3</sup> [77], un taux élevé de TNF  $\alpha$  circulant, une thrombopénie profonde, une augmentation de la créatinémie, et des taux de transaminases supérieurs à 100 UI/L [7].

Des séquelles sont possibles. Ces dernières incluent fatigue chronique, manifestations neuropsychiatriques type céphalées, parésie, paralysie, troubles de l'humeur et dépression. Dans certains cas, une uvéite et iridocyclite peuvent se révéler tardivement. Ces manifestations oculaires sont probablement attribuables à la persistance des leptospires au niveau de l'oeil, où elles sont à l'abri de la réponse immunitaire de l'hôte. La pathogénie de ces séquelles n'est pas encore élucidée [6].

***Tableau VII : Taux de la mortalité liée à la leptospirose dans certaines séries***

<b>Série</b>	<b>Taux de mortalité</b>	<b>Nombre total des malades</b>	<b>Principal cause de décès</b>
Fairuz et al. [74]	10,2 %	1060	Insuffisance respiratoire
Sarkar et al. [40]	2 %	101	-
Borel et al. [56]	4,5 %	22	Défaillance poly-viscérale
Taseva et al. [58]	11,6 %	43	-
vieira et al. [53]	27,4 %	1024	-
Laurent et al. [55]	9,1 %	11	Insuffisance hépatocellulaire
Covic et al. [72]	26 %	58	Insuffisance rénale Défaillance poly-viscérale



*VIII- Conclusion*

La leptospirose est une anthroponose réémérgente souvent sous diagnostiquée, de répartition mondiale. Elle présente un large spectre de manifestations cliniques, variable d'un simple syndrome pseudo grippal, forme de loin la plus fréquente et de bon pronostic, à l'atteinte pluri viscérale dont la forme clinique typique est le syndrome de Weil associant fièvre, ictère, insuffisance rénale et signes hémorragiques diffus.

L'aspect protéiforme de cette maladie rend son identification clinique difficile et aléatoire. Le diagnostic biologique demeure donc un outil fondamental pour la confirmation des cas de leptospirose. Le traitement de première intention de la leptospirose fait appel à la pénicilline G par voie intraveineuse. Ampicilline, Doxycycline et macrolides constituent des alternatives possibles. La prévention repose essentiellement sur le contrôle du réservoir animal et hydrique, mais des mesures prophylactiques individuelles, vaccination et chimio prophylaxie doivent être entreprises au Maroc pour un meilleur contrôle de la maladie, et une étude des sérovars les plus fréquents au Maroc s'impose.



*IX- Résumé*

## **RESUME**

**Titre : Leptospirose humaine**

**Auteur : Mokhlis Mohamed Anouar**

**Mots clefs: leptospirose-spirochète-syndrome ictéro-hémorragique**

La leptospirose est une zoonose de répartition mondiale affectant 100 Millions de personnes par an dans le monde, elle est causée par des spirochètes du genre *Leptospira*. Nombreux sérovars, regroupés en 23sérogroupes, sont impliqués en pathologie humaine, et sept espèces génomiques pathogènes ont été identifiées par des études d'hybridation acide désoxyribonucléique.

Le réservoir des leptospires est principalement animal, mais se prolonge dans l'environnement. De nombreux mammifères domestiques et sauvages sont susceptibles d'être infectés, et les bactéries survivent de façon prolongée dans le sol et les eaux douces. La contamination humaine, en général indirecte, se fait à travers les muqueuses ou les excoriations cutanées, et par inhalation. Les activités agricoles et nautiques constituent les principaux facteurs de risque. Au Maroc cette maladie est mal connue et très peu d'études l'ont abordée.

Cliniquement, la leptospirose est responsable de manifestations variées, avec un tropisme hépatique, rénal et méningé. Un score diagnostique a été proposé pour tenir compte de l'extrême polymorphisme clinique de la maladie.

Le diagnostic spécifique repose sur la culture, la sérologie et la détection moléculaire. Les leptospires sont isolés dans le sang au début de la maladie, puis dans le liquide céphalorachidien et les urines à partir de la deuxième semaine d'évolution. Le test de micro-agglutination sur lame demeure la méthode sérologique de référence. L'amplification par Polymérase Chain Reaction d'un fragment du gène de l'ARN 16S permet un diagnostic précoce de la maladie.

Le traitement de première intention de la leptospirose fait appel à la pénicilline G par voie intraveineuse. L'ampicilline, la doxycycline et les macrolides constituent des alternatives possibles. La prévention repose essentiellement sur le contrôle du réservoir animal et hydrique, mais des mesures prophylactiques individuelles, vaccination et chimioprophylaxie, ont été proposées pour les groupes exposés.

## **ABSTRACT**

**Title : Human Leptospirosis**

**Author : Mohamed Anouar Mokhlis**

**Keywords: leptospirosis - spirochete - ictero- hemorrhagic syndrome**

Leptospirosis is a zoonosis of worldwide distribution affecting 100 millions people per year worldwide, it is caused by spirochetes of the genus *Leptospira*. Many serovars grouped into 23 serogroups have been implicated in human disease, and seven genomic pathogenic species were identified by hybridization studies deoxyribonucleic acid.

The tank of leptospires is primarily animal, but extends into the environment. Many domestic and wild mammals are likely to be infected, and the bacteria survive prolonged in soil and freshwater manner. Human contamination is generally indirect, through the mucous membranes or skin abrasions, and inhalation. Agricultural and water activities are the main risk factors. In Morocco this disease is poorly understood and very few studies have addressed.

Clinically, leptospirosis is responsible for various events, with renal and hepatic meningeal tropism. A diagnostic score has been proposed to reflect the extreme polymorphism of clinical disease.

The specific diagnosis is based on culture, serology and molecular detection. *Leptospira* can be isolated in the blood early in the disease and after in the cerebrospinal fluid and urine from the second week of development. The micro-agglutination test slide remains the serological reference method. Amplification by polymerase chain reaction of a fragment of the gene of the 16S ARN allows early diagnosis of the disease.

The first-line treatment of leptospirosis involves penicillin G by intravenous. Ampicilline, doxycycline and macrolids are alternatives. Prevention relies mainly on the control of animal and water tank, but individual prophylaxis, vaccination and chemoprophylaxis have been proposed for the exposed groups.

## ملخص

**العنوان : داء البريميات البشرية**

**من طرف : محمد أنور مخلص**

**الكلمات الرئيسية : داء البريميات - بكتريا لولبية - الأعراض النزفية اليرقانية**

يعتبر داء البريميات من الأمراض حيوانية المصدر، الذي ينتشر في جميع أنحاء العالم، حيث يصيب حوالي 100 مليون شخص في السنة عبر العالم، وهو ناتج عن بكتيريا لولبية الشكل من جنس البريميات. للكشف عن نوع البكتريا المسؤولة عن المرض عند الإنسان، تستعمل عدة طرق مصلية مقسمة إلى 23 مجموعة مصلية، إضافة إلى ذلك تم تحديد سبعة أنواع جينية مرضية بواسطة دراسات تهجين الحمض النووي الريبوزي ناقص الأكسجين.

تعتبر الحيوانات خزانا للبريميات بالدرجة الأولى، لكن هذا الخزان يمتد كذلك إلى الوسط البيئي. هكذا يمكن للعديد من الثدييات الأليفة والبرية أن تكون مصابة، لتبقى البكتيريا على قيد الحياة لفترة طويلة في التربة والمياه العذبة. يصاب الإنسان على العموم بكيفية غير مباشرة، عبر الأغشية المخاطية والجروح على مستوى الجلد أو عن طريق الاستنشاق. تعد الأنشطة الزراعية والأنشطة المرتبطة بالمجال المائي، من عوامل الخطر الرئيسية. في المغرب هذا المرض غير معروف بشكل جيد، حيث لم تتناوله سوى عدد قليل من الدراسات.

سريريا، داء البريميات مسؤول عن أعراض مختلفة، وسحائي. لتشخيص هذا الداء تم اقتراح شبكة للتقطيع، تعكس التعدد الكبير للأشكال السريرية لهذا المرض.

يعتمد التشخيص النوعي على زرع البكتيريا واستعمال الأمصال والكشف الجزيئي. يمكن عزل البريميات في الدم في مرحلة مبكرة من المرض ثم في السائل الدماغي الشوكي وفي البول انطلاقا من الأسبوع الثاني لتطور المرض. كما يشكل اختبار التلكد الدقيق على الصفيحة الزجاجية الطريقة المصلية المرجعية. يسمح تضخيم جزء من مورثة الحمض النووي الريبوزي للجسيم الريبوي S16، عبر سلسلة من التفاعلات باستعمال أنزيم البلمرة، من التشخيص المبكر للمرض.

ينطوي العلاج الأولي لداء البريميات على استعمال البنسلين G عبر الوريد. كما يعتبر كل من الأمبيسلين والدوكسيسيكلين والماكروليدات بدائل ممكنة. وترتكز الوقاية بشكل رئيسي على مراقبة الخزان الحيواني والمائي، كذلك تم اقتراح إجراءات وقائية فردية، كالتلقيح والوقاية الكيميائية للفئات المعرضة للإصابة.



*X- Bibliographie*

- [1] Vijaahai P, Sugunan AP, Sharma S, Roy S, Natarajaseenivasan K, Sehgal SC. Leptospirosis in the Andaman Islands. India. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2008; 102: 117-122.
- [2] Merien F, Berlioz-Arthaud A. La leptospirose: une zoonose sous surveillance en nouvelle-caledonie et dans le pacifique. Revue Francophone des Laboratoires 2005; 374: 45-50.
- [3] Weil A. Ueber eine eigenthumliche mit Miltumor. Ikterus und nephritis einhergehende Infektionskrankheit. Dtsch Arch Klin Med 1886;39: 209–32.
- [4] Nardone A, Campèse C, Capek I. Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine, Une étude cas-témoin. Rapport de l'institut national de médecine agricole et l'institut de veille sanitaire français 2000 ; 54p.
- [5] Michot JM, Lidove O, Boutboul D, Aguilar C, Merle H, Olindo S, Cabre P, Papo T. La leptospirose : une cause inhabituelle d'uvéite antérieure. La Revue de médecine interne 2007 ; doi: 10.1016/j.revmed.2007.03.008.
- [6] World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control 2003; 122p.
- [7] Houpikian P, Perolat P, Baranton G, Brouqui P. Leptospiroses. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-039-Q-10, 2002, 14 p.

- [8] Paul N. Levett T. Leptospirosis. *Cinical Microbiology Reviews* 2000; 14: 296–326.
- [9] Terpstra WJ. Historical perspectives in leptospirosis. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24:316-320.
- [10] Uhlenhuth P, Fromme W. Zur Aetiologie der Sog.Weil'schen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). *Berl KlinWschr* 1916 ; 53 : 269-273.
- [11] Martin L, Pettit A. Sérodiagnostic de la spirochétose ictérohémorragique. *Bull Mém Soc Hôp Paris* 1918 ; 42 :672-675.
- [12] Martin L, Pettit A, Vaudremer A. Sur les propriétés agglutinantes et immunisantes du sérum sanguin chez les sujets atteints de spirochétose ictérohémorragique. *C R Soc Biol* 1917 ; 80 : 949-950.
- [13] Rais H. la leptospirose à propos de 38 cas. Thèse de médecine, Rabat, 1997; n° 127, 97p.
- [14] P.PEROLAT. Bactériologie médicale. Accessible sur [www.microbes-edu.org/etudiant/Leptospira.html](http://www.microbes-edu.org/etudiant/Leptospira.html), 2003.
- [15] Schaudinn F. Zur kenntniss der *Spirochaeta pallide* und anderen Spirochaetenarten. *Arbeit Kaiserl Gesundh* 1907 ; 26 : 11.
- [16] Levillain A. La leptospirose aux Antilles. Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique, France, 2001; 49p.

- [17] Paul N. Levett T. Leptospirosis: A forgotten zoonosis; *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 2004; 4: 435–448.
- [18] Hickey PW, Demers D. Leptospirosis, e-medecineWeb MD, 2006; 9p. Accessible sur [www.emedecine.com/ped/topic1298.htm](http://www.emedecine.com/ped/topic1298.htm).
- [19] McKenzie JG, Shoff WH. Leptospirosis in Humans, WebMD, 2006; Accessible sur [www.emedecine.com/emerg/topic856.htm](http://www.emedecine.com/emerg/topic856.htm).
- [20] Gompf SG, Diaz JD. Leptospirosis, Web MD, 2006; Accessible sur [www.emedecine.com/med/topic1283.htm](http://www.emedecine.com/med/topic1283.htm).
- [21] Plank R., Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes and Infection* 2000; 2: 1265–1276.
- [22] Brenner DJ, Kaufmann AF, Sulzer KR, Steigerwalt AG, Rogers FC, Weyant RS. Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies. *Int J Syst Bacteriol* 1999 ; 49 : 839-858.
- [23] Merien F, Amouriaux P, Perolat P, Baranton G, Saint- Girons I. Polymerase chain reaction for detection of *Leptospira* spp. in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2219 - 2224.
- [24] Herrmann JL, Baril C, Bellenger E, Perolat P, Baranton G, Saint- Girons I. Genome conservation in isolates of *Leptospira interrogans*. *J Bacteriol* 1991 ; 173 : 7582-7588.

- [25] Herrmann JL, Bellenger E, Perolat P, Baranton G, Saint- Girons I. Pulsed field gel electrophoresis of NotI digests of leptospiral DNA. A new rapid method of serovar identification. J Clin Microbiol 1992 ; 30 : 1696-1702.
- [26] Perolat P, Lecuyer I, Postic D, Baranton G. Diversity of ribosomal DNA fingerprints of Leptospira serovars provides a database for subtyping and species assignation. Res Microbiol 1993 ; 144 : 5-15.
- [27] Ralph D, McClelland M, Welsh J, Baranton G, Perolat P. Leptospira species categorized by arbitrarily primed polymerase chain reaction (PCR) and by mapped restriction polymorphisms in PCR-amplified rRNA genes. J Bacteriol 1993 ; 175 : 973-981.
- [28] Boursaux-Eude C, Baranton G, Saint-Girons I. The Leptospira Molecular Genetics server. Accessible sur [www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/Leptospira.html](http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/Leptospira.html). 1995.
- [29] HUGENHOLTZ. P, GOEBEL B.M, PACE N.R. Impact of culture-independent studies on the emerging phylogenetic view of bacterial diversity. J. Bacteriol. 1998; 180 (18): 4765-74.
- [30] POSTIC .D, MERIEN .F, PEROLAT .P, BARANTON G. Diagnostic biologique : Leptospirose-Borréliose de Lyme. Série « Méthodes de Laboratoire », Commission des Laboratoires de Référence et d'Expertise (CLRE), Institut Pasteur, Paris, 2000. 2è Edition. Français : 135 p. Anglais : 113p.

- [31] CDC/NCID/HIP/Janice Carr (PHIL #1220). CDC Public Health Image Library; 2007.
- [32] Thukral A, Khan I, Tripathi K. Slurred speech and spirochaetes. *Lancet* 2009 ; 373 : 978.
- [33] Barnett JK, Barnett D, Bolin CA, Summers TA, Wagar EA, Cheville NF et al. Expression and distribution of leptospiral outer membrane components during renal infection of hamsters. *Infect Immun* 1999; 67: 853-861.
- [34] Richaud C, Margarita D, Baranton G, Saint-Girons I. Cloning of genes required for amino acid biosynthesis from *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae. *J Gen Microbiol* 1990 ; 136 : 651-656.
- [35] Mitchison M, Rood JJ, Faine S, Adler B. Molecular analysis of a *Leptospira borgpetersenii* gene encoding an endoflagellar subunit protein. *J Gen Microbiol* 1991; 137 : 1529-1536.
- [36] Ballard SA, Segers RP, Bleuminkpluym N, Fyfe J, Faine S, Adler B. Molecular analysis of the hsp (groE) operon of *Leptospira Interrogans* serovar copenhageni. *Mol Microbiol* 1993 ; 8 : 739-751.
- [37] Kelson JS, Adler B, Chapman AJ, Faine S. Identification of leptospiral flagellar antigens by gel electrophoresis and immunoblotting. *J Med Microbiol* 1988; 26: 47-53.
- [38] BOURSAUX-EUDE C., SAINT GIRONS I., ZUERNER R. *Leptospira* genomics. *Electrophoresis*. 1998 19(4): 589-9216.

- [39] NASCIMENTO A.L, KO A.I, MARTINS E.A, MONTEIRO-VITORELLO C.B, HO P.L, HAAKE D.A, et al .Comparative genomics of two *Leptospira interrogans* serovars reveals novel insights into physiology and pathogenesis. *J Bacteriol.* 2004 186 (7): 2164-72.
- [40] Sarkar U. et al. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 605–610.
- [41] HUGENHOLTZ .P, GOEBEL B.M, PACE N.R. Impact of culture-independent studies on the emerging phylogenetic view of bacterial diversity. *J. Bacteriol.* 1998; 180 (18) : 4765-74
- [42] Centre Nationale de leptospirose. Leptospirose. Données de Institut Pasteur 2007 ; 2p.
- [43] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1999, 74 : 237-244.
- [44] Catalina P. Leptospirose et entreprises. Conduite à tenir 2004 ; 5p.
- [45] <http://www.linternaute.com/magazine/dossier/zoonoses/12.html>.
- [46] PEROLAT P. *Leptospira* 2003; 9p.
- [47] Sharma S, Vijayachari P, Sugunan AP, Natarajaseenivasan K, Sehgal SC. Seroprevalence of leptospirosis among high-risk population of Andaman Islands, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 74: 278–283.

- [48] Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *Int J Infect Dis* 2002; 6: 52-59.
- [49] Taseva E, Christova I, Gladnishka T. Epidemiological, clinical and serological features of human leptospirosis in Bulgaria in 2005(Sofia, BG).
- [50] TC, Baker M, Weinstein P, Maas E. Changing epidemiology of human leptospirosis in New Zealand, *Epidemiol. Infect* 2002; 128: 29–36.
- [51] Yanagihara Y, Villanueva SYM, Yoshida S, Okamoto Y, Masuzawa T. Current status of leptospirosis in Japan and Philippines. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2007; 30: 399-413.
- [52] Agésilas F, Gey F, Monbrunt A, Combes JC, Llanas B, Schlossmacher P, Gaüzère BA. Leptospiroses de l'enfant à l'île-de-la-Réunion : à propos de 16 cas. *Archives de pédiatrie* 2005; 12: 1344–1348.
- [53] Vieira ML, Gama-Simoes MJ, Collares-PereiraM. Human leptospirosis in Portugal: a retrospective study of eighteen years. *International Journal of Infectious Diseases* 2006; 10: 378—386.
- [54] Swapna RN, Tuteja U, Nair L, Sudarsana J. Seroprevalence of leptospirosis in high risk groups in Calicut, North Kerala, India. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 349-352.

- [55] Laurent D, Chirouze C, Galoisy AC, Lion C, May T, Rabaud C. La leptospirose : étude clinique et microbiologique à propos de 11 cas. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: 42–47.
- [56] Borel A, Nicolas X, Ansarf S, Le Berre R, Narbonne V, Pennec YL, Garré M. Particularités clinico- épidémiologiques de la leptospirose dans le Finistère. Analyse rétrospective de 22 cas. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: S130-S169.
- [57] Baranton G, Postic D. Trends in leptospirosis epidemiology in France. Sixty-six years of passive serological surveillance from 1920 to 2003. *International Journal of Infectious Diseases*. 2006; 10: 162—170.
- [58] Mohan Rao A. Preventive measures for leptospirosis: Rodent control. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 325-328.
- [59] G Pappas, Cascio A. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006; 28: 491–496.
- [60] Pappas G et al. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *International Journal of Infectious Diseases*. Article in Press, Corrected Proof. 2007.
- [61] Cachay ER, Vinetz JM. A global research agenda for leptospirosis. *J Postgrad Med* 2005; 51:174-178.

- [62] Ministère de la santé du royaume du Maroc. Directions régionales, secteur Rabat - Salé - Zemmour - Zaers, Département d'épidémiologie. 2011
- [63] PEROLAT P. *Leptospira* 2003; 9p.
- [64] Brown PD, Carrington DG, Gravekamp C, Vande Kemp H, Edwards CN, Jones SR, Prussia PR, Garriques S, Terpstra WJ, Levett PN. Direct detection of leptospiral material in human postmortem samples. *Research in Microbiology* 2003; 154: 581–586.
- [65] Palaniappan RU, Ramanujam S, Chang YF. Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 284–292.
- [66] McBride AJ, Athanzio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2005; 18: 376–386.
- [67] Meaudre É, Asencio Y, Montcriol A, Martinaud C, Graffin B, Palmier B, Goutorbe P. Immunomodulation au cours d'un cas de leptospirose grave avec défaillance multi viscérale: échanges plasmatiques, immunoglobulines ou corticoïdes. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2007 ; Article in Press, Corrected Proof.
- [68] Pereira MM, Da Silva JJ, Pinto MA, Da Silva MF, Machado MP, Lenzi HL. Experimental leptospirosis in marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*): a new model for studies of severe pulmonary leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 13–20.

- [69] Abdulkader RC, Daher EF, Camargo ED, Spinosa C, da Silva MV. Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 79–83.
- [70] [https://www.pasteur.fr/departements scientifiques/biologie des spirochètes](https://www.pasteur.fr/departements_scientifiques/biologie_des_spirochetes).
- [71] Pearson education, INC., publishing as benjamin cummings 2006.
- [72] Bourhy P., Hochedez P., Picardeau M. Leptospirose. *EMC Maladies infectieuses* 2012; 9(1):1-12 (Article : 8-039-Q).
- [73] M.S.IFMT. Sémin. Infect. Sysrem. Juil. 2003 (ictère flamboyant).
- [74] Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, Gilman RH, Willig. Eduardo Gotuzzo, and Joseph M Vinetz, Leptospirosis: a zoonotic disease of global Importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 757–71.
- [75] Fairuz A, Abdul Rani B, Ayu M, Hishamshah I. Epidemiology of human leptospirosis in Malaysia. 17th ECCMID/25th ICC, (Kuala Lumpur, MY). Posters, 2005.
- [76] Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M. A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1128–1134.

- [77] Clarissou J, Le Calvez J-F, Desbouchages L, Ayoub N, Troche G, Priolet B, Bruneel F, Guézennec P, Petitpretz P, Bedos J-P. Leptospirose ictéro-hémorragique «post traumatique» compliquée d'insuffisance respiratoire aiguë. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 609-13.
- [78] Source Thukral A, Khan I, Tripathi K. Slurred speech and spirochaetes. *Lancet* 2009 ; 373 : 978.
- [79] Elsevier Masson, Lettres à la rédaction / Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 716–723.
- [80] Souza AL, Sztajn bok J, Spichler A, Carvalho SM, Penalva de Oliveira AC, Seguro AC. Peripheral nerve palsy in a case of leptospirosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006; 100: 701—703.
- [81] Chakurkar G, Vaideeswar P, Pandit SP, Divate SA. Cardiovascular lesions in leptospirosis: An autopsy study. *Journal of Infection. The British Infection Society.* 2007; Article in Press, Corrected Proof.
- [82] *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 128, Issue 5, November 2011, Pages 275-277.
- [83] Paz A, Krimerman S, Potasman I. Leptospirosis masquerading as infectious enteritis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2004; 2: 89-91.

- [84] R. Zamharir, M. Azouaoui, N. Aqodad, D. Benajah, M. El Abkari, A. Ibrahim(2010), A rare case of leptospirosis revealed by acute pancreatitis, *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* (2010) 4:120-122 DOI 10.1007/s12157-010-0162-1
- [85] Maas E, Jones M. Leptospirosis in New Zealand: Epidemiology and Diagnosis. *Lab link* 2000; 8.
- [86] Taoudi ND, Maslin J, Dubrous P, Garnotel E. Apports et limites des sérologies bactériennes en pathologie infectieuse. *Revue Française des Laboratoires* 2004 ; N ° 366.
- [87] Agudelo-Flórez P, Restrepo M, Lotero MA. Evaluation of indirect immunofluorescence assay for diagnosis of human leptospirosis. *Biomedica.* 2006; 26: 216-23.
- [88] Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Abdoel T, Smits HL. Evaluation of the clinical utility of a rapid blood test for human leptospirosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 42: 221–225.
- [89] Smits HL, Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Hussein Gasem M, Yersin C, Sasaki D, Pujianto B, Vestering M, Abdoel TH, Gussenhoven GC. Lateral-Flow Assay for Rapid Serodiagnosis of Human Leptospirosis. *Clin Diagn Lab Imm* 2001; 43: 166–169.
- [90] Kerr C, Venter A. Simple leptospirosis test. *Trends in microbiology* 2001; 9: 313.

- [91] Claudia de Abreu Fonseca, Marta Maria Geraldés Teixeirab, Eliete Calo Romeroc, Fatima Mitiko Tengand, Marcos Vinicius da Silvae, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda Leptospira DNA detection for the diagnosis of human leptospirosis. *Journal of Infection*. 2006 ; 52, 15–22.
- [92] Agésilas F, Gey F, Monbrunt A, Combes JC, Llanas B, Schlossmacher P, Gaüzère BA. Leptospiroses de l'enfant à l'île-de-la-Réunion : à propos de 16 cas. *Archives de pédiatrie* 2005; 12: 1344–1348.
- [93] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/Leptospira.html>. Chronologie des moyens biologiques au cours de la leptospirose.
- [94] Chu KM, Rathinam R, Namperumalsamy P, Dean D. Identification of *Leptospira* species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in south India. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 1314-1321.
- [95] Sasaki DM, Pang L, Minette HP, Wakida CK, Fujimoto WJ, Manea SJ et al. Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawaii. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 48 :35-43.
- [96] Daoudal P, Mahieu P, Bloch B, Barale F. Leptospirose avec immunisation anti-membrane basale glomérulaire. *Nouv Presse Méd* 1978 ; 7 : 3535-3537.
- [97] Poh SC, Soh CS. Lung manifestations of leptospirosis. *Thorax* 1970 ; 25 : 754-755.

- [98] Rouquet RM, Daussy X, Rose P et al. SDRA avec hémorragies intra-alvéolaires inaugurant une leptospirose à *Leptospira australis*. Rev Mal Respir 1988 ; 5 (suppl 1) : R41.
- [99] Kahn AS, Khabbatz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J et al. Hantaviruspulmonarysyndrome:the first 100 US cases. J Infect Dis 1996; 173 : 1297-1303.
- [100] Levy H, Simpson SQ. Hantavirus pulmonary syndrome. Am.J Resp Crit Care Med 1994 ; 149 : 1710-1713.
- [101] Binder WD, Mermel LA. Leptospirosis in an urban setting: case report and review of an emerging infectious disease. J Emerg Med 1998 ; 16 : 851-856.
- [102] Anselmo M, De Leo P, Calcagno G, Donelli E, Tirota A, Menardo G. Ceftazidime in the treatment of Weil's disease. Infez Med 2000; 8: 106–9 [in Italian].
- [103] Ghouse M, Maulana AB, Mohamed Ali MG, Sarasa VD. A two-year study of the efficacy of azithromycin in the treatment of leptospirosis in humans. Indian J Med Microbiol 2006; 24: 345-346.
- [104] Daniel A. Athanzio, Cleiton S. Santos, Andréia C. Santos, Flàvia W.C.McBride, Mitermayer G. Reis. Experimental infection in tumor necrosis factoralpha receptor, interferon gamma and interleukin 4 deficient mice by pathogenic *Leptospira interrogans* Acta Tropica 2008; 105: 95–98.

- [105] Trivedi SV, Chavda RK, Wadia PZ, Sheth V, Bhagade PN, Trivedi SP et al. The role of glucocorticoid pulse therapy in pulmonary involvement in leptospirosis. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 901–903.
- [106] Shenoy VV, Nagar VS, Chowdhury AA, Bhalgat PS, Juvale NI. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone, *Postgrad Med J* 2006; 82: 602–606.
- [107] Arokianathana D, Trowera K, Poobonib S, Sosnowskib A, Mossa P, Thakera H. Leptospirosis: a case report of a patient with pulmonary haemorrhage successfully managed with extra corporeal membrane oxygenation. *Journal of Infection* 2005; 50:158–162.
- [108] Pea L, Roda L, Boussaud V, Lonjon B. Desmopressin therapy for massive hemoptysis associated with severe leptospirosis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 726–8.
- [109] Batjom E, Koulmann P, Grasser L, Rousseau J-M. Une étiologie rare de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte : la leptospirose. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2005; 24: 637–639.
- [110] Brouqui P, Baranton G, Raoult D. Les leptospiroses. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies Infectieuses*, 8-039-Q-10, 1990 : 1-10
- [111] Oie S, Hironaga K, Koshiro A, Konishi H, Yoshii Z. In vitro susceptibilities of five *Leptospira* strains to 16 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 24 : 905-908.

- [112] Emmanouilides CE, Orly FK, Garibaldi R. Leptospirosis complicated by a Jarisch-Herxheimer reaction and adult respiratory distress: case report. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 1004-1006.
- [113] Friedland JS, Warrel DA. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: possible pathogenesis and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 207-210.
- [114] Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. *Leptospira* species (Leptospirosis). In: Mandell GL, Bennett JE Dolin R eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000 : 2495-2501.
- [115] Batjom E, Koulmann P, Grasser L, Rousseau J-M. Une étiologie rare de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte : la leptospirose. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2005; 24: 637–639.
- [116] Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000; 13: 249-255.
- [117] Direction générale de la santé Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations*. Édition 2006. 118—62.
- [119] Koizumi N, Watanabe H. Leptospirosis vaccines: Past, present, and future. *J Postgrad Med* 2005; 51:210-4.

- [120] Chang Y, Chen C-S, Palaniappan RUM, He H, McDonough SP, Barr SC, Yan W, Faisal SM, Pan M, Chang C-F. Immunogenicity of the recombinant leptospiral putative outer membrane proteins as vaccine candidates *Vaccine* 2007; 25: 8190–8197.
- [121] Revue Francophone des Laboratoires. The OmpA-like protein Lea22 is essential for leptospiral virulence. *PLoS Pathogens* 2007. 2007 ; N°396 p17.
- [123] Sekkach Y, Qaçif H, Jira M, El qatni M, El omri N, Ghafir D. Détresse respiratoire aiguë révélatrice d'une leptospirose pulmonaire sévère. *La Revue de médecine interne* 2007; 28: 48–51. 124.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

## أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - < وأن أمارس مهنتي بوزاع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
  - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

**داء البريميات البشري:  
مرض قنوات الصرف الصحي، التفكير في محاربة القوارض**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

**من طرف**

**السيد: محمد أنور مخلص**

المزاد في: 24 فبراير 1988 بمراكش

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** داء البريميات - بكتيريا لولبية - الأعراض النزفية اليرقانية.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: سعد مراني

أستاذ في علم الفيروسات

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية